UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1947-1948 — N° 82

L'utilisation des Acides aminés

comme complément de

l'Alimentation des Nourrissons

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 7 mai 1948

PAR

Frank, Jean-Claude MARCHAND

Licencié ès-sciences,
Ancien Interne des Hôpitaux.
Chef de Clinique médicale infantile à la Faculté.

Né à Bordeaux, le 7 novembre 1920.

Examinateurs de la Thèse

MM. FONTAN, professeur ..... *Président*
DUPERIÉ, professeur ..... *Juges*
AUBERTIN, professeur ..... *Juges*
VERGER, agrégé..... *Juges*

BORDEAUX

ÉDITIONS CLÈDES & FILS
8 bis, rue des Frères-Bonie

1948

Frank, Jean-Claude MARCHAND

L'utilisation des Acides aminés comme complément de l'Alimentation des Nourrissons.

Bordeaux, Clèdes & Fils, 1948. In-8°, 96 pages.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1947-1948 N° 82.)

Frank, Jean-Claude MARCHAND

L'utilisation des Acides aminés comme complément de l'Alimentation des Nourrissons.

Bordeaux, Clèdes & Fils, 1948. In-8°, 96 pages.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1947-1948. N° 82.)

Frank, Jean-Claude MARCHAND

L'utilisation des Acides aminés comme complément de l'Alimentation des Nourrissons.

Bordeaux, Clèdes & Fils, 1948. In-8°, 96 pages.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1947-1948. N° 82.)

Frank, Jean-Claude MARCHAND

L'utilisation des Acides aminés comme complément de l'Alimentation des Nourrissons.

Bordeaux, Clèdes & Fils, 1948. In-8°, 96 pages.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1947-1948. N° 82.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1947-1948 — N° 82

L'utilisation des Acides aminés

comme complément de

l'Alimentation des Nourrissons

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 7 mai 1948

PAR

Frank, Jean-Claude MARCHAND

Licencié ès-sciences.
Ancien Interne des Hôpitaux.
Chef de Clinique médicale infantile à la Faculté.

Né à Bordeaux, le 7 novembre 1920.

Examinateurs de la Thèse

MM. FONTAN, professeur ..... *Président*
DUPERIÉ, professeur .....
AUBERTIN, professeur ..... *Juges*
VERGER, agrégé.....

BORDEAUX

ÉDITIONS CLÉDES & FILS
8 bis, rue des Frères-Bonie

1948

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen ..... M. DUPÉRIÉ

Assesseur .... M. CHELLE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DENIGÈS, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, LANDE, DUVERGER, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie....	LOUBAT.
id.	CREYX.	Clinique des maladies infectieuses	DAMADE.
Clinique chirurgicale et gynécologique.....	CHARRIER.	Chimie biologique et médicale.....	MACHEBŒUF.
Clinique chirurgicale.....	PAPIN	Physique médicale et pharmaceutique.....	PIFFAULT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques.....	BONNIN.
Anatomie pathologique et microscopie clinique...	DE GRAILLY	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....	JOULIA.
Anatomie.....	VILLEMIN.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	DARGET.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies nerveuses et mentales.....	DÉLMAS-MARSALET.
Hygiène	PIECHAUD,	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Médecine légale et déontologie.....	DERVILLÉE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	CASTAGNOU.
Électroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.	Clinique odonto-stomatologique.....	DUBECQ.
Chimie.....	CHELLE.	Clinique médicale des maladies des enfants.....	FONTAN.
Botanique et mat. médicale	GOLSE.		
Pharmacie.....	VITTE		
Physiologie.....	FABRE.		
Zoologie et parasitologie..	SIGALAS		
Médecine expérimentale..	AUBERTIN		
Clinique ophtalmologique.	BEAUVIEUX.		

PROFESSEURS SANS CHAIRE : PERRENS (Maladies mentales) — DUFOUR (Anatomie)

MAITRE DE CONFÉRENCES : BLANQUET (Physique pharmaceutique)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie.....	N.	Dermatologie et syphiligraphie...	LE COULANT.
Physiologie.....	N.	Physique médicale	N.
Médecine générale.....	BROUSTET.	Chimie gén. pharmaceutique et toxicologie.. ..	N
id.	SARIC.	Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD.
id.	DUBARRY.	Pharmacie	MESNARD.
id	TRAISSAC.	Histoire naturelle médicale et parasitologie.....	N.
id.	BERGOUIGNAN	Pédiatrie et Puériculture..	VERGER
Chirurgie générale	MASSÉ	Médecine légale et Médecine du travail.....	L'ÉPÉE
id.	MAGENDIE.	Electroradiologie.....	LACHAPÈLE
id.	POUYANNE.	Odonto-stomatologie... ..	MARONNEAUD
id.	LAUMONIER.		
id.	CHAVANNAZ		
Obstétrique.....	N.		
id.	MAHON.		
Ophtalmologie.....	BESSIÈRE.		
Oto-rhino-laryngologie....	DESPONS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Médecine opératoire.... .	MASSE	Botanique.....	GIRARD.
Accouchements	N.	Cryptogamie.	GIRARD.
Puériculture.....	PÉRY.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Zoologie et parasitologie.	N.	Bactériologie.....	MOUREAU.
Urologie		Physiologie.....	Mlle ROUGIER
Législation pharm.....	POPLAWSKI.	Chimie biologique.....	N.
Ophtalmologie..	N.	Parasitologie et biologie appliquée.....	PAUTRIZEL.
Anatomie	RIGAUD.	Pathologie chirurgicale ..	LAUMONIER.
Chimie minérale....	N.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considerées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES GRANDS PARENTS

In memoriam.

A MA FEMME

A MA MÈRE

Qui m'a conduit jusqu'au but que j'atteinds aujourd'hui. Avec toute ma tendresse reconnaissante.

A MON PÈRE

Très affectueusement.

A MES FRÈRES

A MON BEAU PÈRE :

Monsieur le Docteur Ph. CADENAULE.

Ancien chef de clinique médicale infantile.
Directeur de l'École de Puériculture de Bordeaux.
Président de la Fédération des Œuvres girondines de Protection de l'Enfance.
Chevalier de la Légion d'Honneur.
Croix de Guerre.

Mon enfance a été suivie par vos soins attentifs. Mon vœu le plus ardent est de continuer votre tradition familiale à la cause des tout petits. Je suis fier de l'empreinte que vous m'avez donnée.
En toute affection.

A MA BELLE-MÈRE ET A MA BELLE FAMILLE

A MES AMIS

A MES MAITRES DE L'INTERNAT :

1944 Monsieur le Professeur AUBERTIN.
1944 Monsieur le Professeur Agrégé CHAVANNAZ.
1945 Monsieur le Professeur Agrégé DESPONS.
1946 Monsieur le Professeur CREYX.
1946 Monsieur le Professeur DUPÉRIÉ.
1947 Monsieur le Professeur DAMADE.
1947 Monsieur le Docteur F. LEURET.
1948 Monsieur le Professeur AUBERTIN.

A Monsieur le Docteur LARTIGAUT

Vous avez guidé nos premiers pas en puériculture et eveillé en nous l'amour du nourrisson. En témoignage de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur SERVANTIE

Avec toute notre reconnaissance pour l'intérêt que vous avez pris à ce travatl, pour les encouragements et les conseils précieux que vous nous avez prodigués.

A Monsieur le Docteur MOULIÈS

A Monsieur le Docteur BACH

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A Monsieur le Professeur Agrégé VERGER

Médecin des Hôpitaux

En témoignage de la bienveillanec qu'il nous a toujours manifestée.

A Monsieur le Professeur AUBERTIN

Professeur de Médecine expérimentale.
Médecin des Hôpitaux.
Croix de Guerre.
Officier de l'Instruction Publique.
Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique.

Avec notre gratitude pour l'aimable accueil que vous nous avez toujours réservé et avec tous nos remerciements pour votre brillant enseignement dont nous avons tellement profité.

A Monsieur le Professeur DUPÉRIÉ

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie.
Professeur de Clinique Médicale.
Médecin des Hôpitaux.
Chevalier de la Légion d'Honneur.
Officier de l'Instruction Publique.

Ayant été successivement votre externe, puis votre interne, et connaissant votre goût pour la pédiatrie, nous vous sommes particulièrement reconnaissant d'avoir accepté d'être notre juge. En souvenir du temps passé dans votre service.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

Professeur de Clinique Médicale des Enfants.
Médecin des Hôpitaux.
Officier d'Académie.

Mon Cher Maître,

Ce fut la plus grande joie de ma vie hospitalière que d'être devenu votre collaborateur.

Je m'efforcerai d'en être digne.

En acceptant la présidence de ma thèse, vous avez bien voulu revêtir les conclusions de votre puissante autorité.

Avec toute ma gratitude et l'expression de mon profond attachement.

INTRODUCTION

Au cours de nos différents stages à l'Hôpital des Enfants, nous avons toujours été frappé par le spectacle de la crêche, où nous voyions en permanence végéter plusieurs nourrissons livides au regard pourtant vif, de grands yeux dévorants, une figure émaciée. Ils paraissent 3 mois et ils en ont 10. La courbe de poids dessine un plateau désespérant ou bien descend de palier en palier. Les changements de régime s'inscrivent en un bariolage multicolore sur la feuille de température, les insuccès thérapeutiques se multiplient : Tels sont les hypothrepsiques.

Les progrès récents en pédiatrie à l'étranger ont révélé une nouvelle méthode d'alimentation de tels nourrissons : l'utilisation des Acides aminés. Des produits commercialisés existaient déjà. Notre tentation fut alors grande de les expérimenter . Le but de notre présent travail est de rapporter les conclusions de nos observations.

Après bien des démarches nous avons pu nous procurer plusieurs de ces spécialités étrangères utilisées dans les troubles de nutrition des nourrissons.

Nous tenons à remercier vivement les laboratoires pharmaceutiques qui ont bien voulu nous échantillonner largement.

Nous sommes heureux de dédier ce travail inaugural à notre Maître, M. le Professeur Fontan qui a bien voulu mettre son service à la disposition de notre expérimentation; à M. le Professeur Aubertin que nous remercions vivement de nous avoir permis aussi de suivre plusieurs enfants, à

M. le Professeur Rivière et au Docteur Boursier qui ont bien voulu ouvrir les portes de leur service de maternité à nos expériences, au Docteur Servantie dont l'esprit toujours ouvert aux nouveautés, a guidé notre travail, à nos camarades d'internat, à notre femme, collaboratrice précieuse, dont l'affection profonde nous a soutenu aux heures de découragement.

Dans cette étude, après avoir rappelé les bases théoriques de cette méthode, nous citerons le mode d'utilisation des Acides aminés et les résultats thérapeutiques obtenus par les auteurs Anglo-Américains et Suédois.

Dans une deuxième partie, nous rapportons nos propres observations. Si nous regrettons de n'avoir pas pu faire une expérimentation aussi complète que celle rapportée dans la littérature, nous avons essayé cependant de préciser dans un but d'application pratique les indications cliniques de ce traitement et son efficacité.

CHAPITRE PREMIER

LA RATION ALIMENTAIRE PROTIDIQUE DANS les TROUBLES de NUTRITION des NOURRISSONS

La pathologie du nouveau-né et du nourrisson est en grande partie orientée sur les phenomenes de nutrition.

Le pédiatre qui s'attache à l'elevage des enfants du premier âge est la plupart du temps occupé à régler des problèmes alimentaires et l'étude des régimes qui permettent un meilleur accroissement de l'enfant a toujours passionné les puériculteurs.

Si comme le dit Levesque, dans 90 % des cas les nourrissons font leur croissance d'une façon satisfaisante et se contentent du régime institué, dans 10 % des cas le pédiatre se heurte à des insuccès. Il se heurte à la pathologie constitutionnelle du nourrisson : c'est à dire à l'impossibilité de s'adapter au régime donné; il faut dans ce cas une alimentation particulièrement adéquate.

A condition qu'un régime soit à peu près équilibré et stérile on aura dans presque 90 % des cas des succès : que ce régime ait peu ou relativement beaucoup de protéines, des graisses en quantité normale ou moindre, une quantité normale ou extrêmement forte d'hydrates de carbone; c'est la réaction dite eutrophique,

Au contraire pour les 10 % d'insuccès, on s'ingénie et on essaie d'instituer des régimes nouveaux : on lutte contre la dystrophie.

Les régimes nouveaux doivent être étudiés du point de vue calorique mais également du point de vue tolérance

digestive. Et le problème est particulièrement difficile chez les hypothrepsiques et les débiles où on se trouve dans le cercle vicieux suivant : augmenter la ration calorique mais créer une intolérance et des troubles digestifs.

Régimes Hypercaloriques.

Tout l'art est de découvrir le régime hypercalorique qui soit bien supporté. Les études de Ridadeau-Dumas et de Fouet ont mis en évidence les caractères biologiques de l'hypothrepsie et les ont opposé à ceux de l'athrepsie. Outre les considérations cliniques sur l'épaisseur du panicule adipeux et du pli cutané, ils ont insisté sur le métabolisme basal de l'hypotrophique.

Ce métabolisme est augmenté : déperdition de chaleur plus grande, assimilation moins économique des aliments; ce métabolisme s'accroît au fur et à mesure que le poids baisse, mais le point critique de perte de poids de 38 % étant atteint le métabolisme basal va brusquement fléchir. Cette chute traduit vraisemblablement une déficience fonctionnelle des viscères, elle est sans doute liée à une véritable dégradation anatomique : c'est le point d'irréversibilité, l'enfant tombe dans l'athrepsie, le pronostic est fatal. A partir de ce moment-là, la question des régimes hypercaloriques ne se pose plus : les excreta l'emportent sur les ingesta, plus on suralimente plus la courbe de poids s'effondre, c'est la réaction « paradoxe » de Finkelstein.

La première étape, l'hypothrepsie, au contraire est particulièrement intéressante et c'est à son propos que les différentes recettes de régimes hypercaloriques se disputent les résultats favorables.

Des trois constituants alimentaires, les lipides ont été jusqu'à ce jour peu étudiés : aliments surtout énergétiques, ils interviennent peu dans la croissance.

Nobecourt s'est attaché aux hydrates de carbone, on con-

naît les résultats qu'il a obtenu avec les régimes hypersucrés, le lait concentré hypersucré et les farineux introduits précocement dans l'alimentation. Ces hydrates de carbone sont donnés sous forme de farines de céréales ou sous forme de farines maltées, produit de l'hydrolyse, de l'amidon par les extraits de malt. Mais on a reproché à ces régimes de favoriser les rétentions hydriques : les hydrates de carbone sont, en effet, des aliments surtout énergétiques, s'ils sont donnés en trop grande quantité, sans compter les désordres digestifs qu'ils peuvent engender, ils sont stockés mais ne participent pas à l'édification cellulaire; ils ont l'inconvénient de favoriser l'état dysosmotique, l'hydrolabilité tissulaire et l'instabilité pondérale.

Importance des protéines.

D'autres auteurs ont cherché à faire des régimes hypercaloriques en enrichissant le lait en protéines : le lait albumineux ou le lait au caséinate de calcium (ou larosan) en sont les exemples les plus connus.

Voici les raisons sur lesquelles s'appuient les protagonistes de ces régimes protéiques : ils estiment que les aliments protidiques sont essentiellement plastiques, ils pourvoient à l'édification cellulaire, c'est donc eux qui influent directement sur la croissance de l'enfant. Ce n'est que secondairement et s'ils sont en excès qu'ils ont un rôle énergétique. Voilà un point bien différent des autres aliments. La science de la nutrition n'est plus maintenant une science basée sur l'équilibre énergétique des aliments. On ne peut admettre l'isodynamie des éléments composants la ration alimentaire. Les calories fournies par les protides ne sont pas d'une même valeur nutritive que les calories des hydrates de carbone ou des graisses. Si les besoins énergétiques servent à fixer la ration de base, il faut aussi se préoccuper de la composition des aliments.

On doit tenir compte des besoins plastiques de l'organisme (Levesque).

Chez l'enfant en effet on considère que les protides ne sont utilisées que dans la proportion de 4 % comme aliment énergétique. Le reste est pour la fonction plastique. Cette fonction protectrice plastique a deux buts :

1° L'entretien et la réparation des tissus usés.
2° La croissance.

« Il n'y a pas de question plus importante en nutrition que celle du besoin d'azote du nourrisson », d'après Levesque. Dans ces conditions, il est logique que l'on s'attache particulièrement à l'étude de la ration protidique, lors de l'établissement d'un régime pour hypothrepsique.

Or, cette question de la ration protidique est encore double : il y a un besoin quantitatif mais également un besoin qualitatif de protides.

Besoin quantitatif .

L'enfant ne peut croître que si le résidu azoté de l'autolyse tissulaire est contre-balancé par l'apport alimentaire. Il y a donc un équilibre azoté nécessaire à obtenir si on veut avoir un accroissement pondéral.

Le besoin quantitatif minimum a été établi expérimentalement par Michel chez l'enfant au sein. Il estime, en effet, que dans ce cas tout l'azote alimentaire est fixé par les tissus. De la ration en lait maternel, il en déduit le besoin en azote; il a fixé *ce besoin à 2 grammes par kilogramme de poids.*

On a également fixé la part qui revient à la croissance et celle qui revient à l'entretien :

Plus l'enfant est petit, plus la part utilisée pour la crois-

sance est grande. D'après Barker, sur les 2 grammes au début de la vie, 1 gr. 60 sert à la croissance et 0 gr. 40 à l'entretien.

Mais les chiffres donnés par d'autres auteurs divergent, surtout quand il s'agit du besoin quantitatif des protides chez l'enfant nourri artificiellement. En effet, les protéines des autres aliments n'ont pas la même valeur qualitative que celle du lait de femme. Il y a donc un

Besoin qualitatif

Depuis longtemps on a remarqué que les protéines ont une action très différente dans la fixation de l'azote sur l'organisme. Les protéines ont des valeurs différentes les unes des autres.

Fischer a montré que les constituants essentiels des protéines sont : les Amino-Acides, molécules plus simples qui serviront à la reconstruction des albumines de l'organisme, après un long métabolisme.

On compte 21 Amino-Acides différents, et l'on conçoit tout de suite combien la contexture des protides peut être multiple, en regard des hydrates de carbone par exemple, où l'élément de base est unique : le Glucose.

Depuis longtemps on avait remarqué l'impossibilité de remplacer une protéine indifféremment par une autre. Dès 1802, on savait que la gélatine était impropre à l'alimentation.

Parmi les Amino-Acides, certains, en effet, sont absolument indispensables et la carence de l'un d'entre eux compromet gravement la nutrition.

Certains sont *nécessaires à la vie,* le Tryptophane (Wilcock et Hopkins), et peut être la Valine (Rose).

D'autres, sans être indispensables à la vie, le sont *à la croissance* : lysine, histidine, arginine, proline. Récemment, aux U.S.A. on a découvert, dans la caséine, un principe nouveau : la Strepogénine.

D'autres sont indispensables à la réalisation de certaines fonctions organiques : les Amino-acides soufrés - cystine, méthionine, glutathion.

Les protéines ne sont donc pas interchangeables, et leur valeur dépend de leur composition en acides aminés.

Parmi les Acides Aminés essentiels certains :

1° ne peuvent être synthétisés par l'organisme : lysine, tryptophane, histidine, arginine, cystéine, thréonine, leucine. Ils doivent être apportés tout prêts par l'alimentation;

2° les autres peuvent être fabriqués à partir de la désintégration des autres protéines tissulaires.

Enfin, il y a un *taux minimum* de présence dans l'alimentation des Acides-Aminés essentiels au-dessous duquel la protéine n'est pas utilisable.

Osborne et Mendel, à qui on doit cette notion fondamentale, avaient remarqué que certaines protéines (lactalbumine, caséine, ovalbumine, édestine, etc...) permettent la croissance, d'autres (gliadine, zéine, hordéine, gélatine) non, bien que riches en acides aminés. Les unes permettaient une balance azotée positive, les autres, non.

Ils ont montré que cette variation d'utilisation était due à l'absence, ou surtout, à la quantité trop petite d'un des acides aminés de la protéine. L'addition de ces acides aminés permettait alors un rendement biologique.

En 1912, Osborne et Mendel prouvèrent ainsi que la gliadine prenait sa pleine valeur si on lui ajoutait de la lysine. Plus tard, en 1914, la zeine fut aussi démontrée carencée en tryptophane et lysine.

Le rat avec la zéine, comme seul protéine dans son alimentation, meurt. Il vit sans croître si on ajoute du tryptophane, il croît si on ajoute de la lysine.

En 1915, Osborne et Mendel démontrent le rôle de la cystine. La croissance avec la caséine est considérablement

accrue si on ajoute de la cystine. En 1931, Jackson et Block montrent que l'on peut obtenir le même résultat avec la méthionine.

Aussi, il a été formulé, par ces auteurs, la loi du minimum comme suit : « La quantité nécessaire et suffisante d'une albumine qui doit figurer dans la ration d'un animal, afin d'en permettre la croissance et l'équilibre azoté, est fixée par le pourcentage auquel l'acide aminé indispensable existant en quantité minimum entre dans la composition de cette albumine ».

Cette loi permet de classer les protéines.

Les protéines, qui contiennent tous les acides aminés indispensables et à des taux suffisants, sont toutes des protéines animales.

Le type des protéines parfaites est la lactalbumine dont la composition est :

Tryptophane	2,69
Lysine	2,16
Histidine	2.06
Arginime	3.23
Cystine	3,08
Proline	4
Thyonine	0.90
Acide glutanique	0,10
Acide aspartique	1
Phénylalanine	2,40

Le deuxième type est représenté par les protéines qui contiennent tous les autres acides aminés, mais l'un d'eux est à un taux insuffisant. La caséine fait partie de ce groupe; voici sa composition :

Tryptophane	2,20
Lysine	5,25
Histidine	2,63
Arginine	3,81
Cystine	0,26
Proline	6,70
Thyonine	4,50
Acide glutanique	15,60
Acide aspartique	1,4
Phénylalanine	3.20

Le troisième type est fourni par les protides qui manquent totalement de certains acides aminés indispensasables, comme la zéine, par exemple.

Le métabolisme de ces différents groupes est différent :

Le 1er groupe est entièrement utilisé sans déchet, pourvu qu'il ne soit pas donné en excès, ou pourvu qu'il y ait une ration convenable d'Hydrates de Carbone qui suffise à l'énergétique (Graham Lasv). La balance azotée est fortement positive.

Le 2^{e} groupe est utilisé dans la proportion où se trouve l'acide aminé le moins représenté. Tout le surplus passe au déchet. On y trouve l'excédent des acides aminés abondamment représenté dans la protéine. La balance azotée est faiblement positive.

Enfin, le 3^{e} groupe n'est pas assimilé s'il est donné seul : La balance azotée est négative; elle ne deviendra positive que s'il est ajouté une autre source de protéines contenant les acides aminés manquants.

Les considérations, qui précèdent, doivent être connues lors de l'établissement des régimes protidiques.

Il est évident que l'on doit s'adresser aux protides dont l'utilisation est la plus économique pour l'organisme. Ceci est d'autant plus important lorsqu'il s'agit d'un nourrisson débile ou hypothrepsique dont les fonctions d'assimilation

sont très réduites et dont le bilan azoté est facilement négatif.

Chez un nourrisson au sein, la ration protidique est basée sur la lactalbumine, celle-ci étant entièrement assimilée, le problème est relativement simple.

Lorsqu'il s'agit d'une alimentation artificielle, il faut se rappeler que l'on peut donner à ces régimes une valeur supplémentaire en améliorant les albumines. Un protide, dont l'utilisation est imparfaite, peut être rendu plus utilisable à condition d'ajouter le ou les acides aminés manquants.

De là est venue la notion de « supplémentation » des régimes protidiques par les acides aminés.

Nous allons étudier le problème pratique de cette supplémentation, et nous verrons qu'elle peut se faire par l'emploi des hydrolysats de protéines..

Nous envisagerons d'abord l'historique des essais d'alimentation par les acides aminés, puis leur utilisation actuelle, grâce aux hydrolysats de protéines.

CHAPITRE II

PROTIDES ET AMINO-ACIDES

HISTORIQUE

La digestion des protides dans le tube digestif aboutit à la formation de produits de désintégration, albumoses, peptones, enfin amino-acides, lesquels passant dans la circulation porte arrivent au foie où ils sont recombinés en de nouvelles albumines. Il était tentant de remplacer dans l'alimentation les protides par leurs constituants, ceci pour deux raisons : l'administration par voie orale des acides aminés indispensables ou de polypeptides à chaîne courte n'exige aucun travail digestif et elle est possible dans des conditions où l'intolérance aux aliments usuels est pratiquement absolue; enfin, l'injection des mêmes corps réalise un apport direct aux cellules de protides utilisables, et cela sans protéolyse préalable.

Dès 1889, Neumeister avait essayé d'injecter par la voie intraveineuse, à des animaux, de la caséine et d'autres albumines préalablement soumises à une hydrolyse alcaline. Il s'ensuivit de l'albuminurie et des symptômes toxiques, et l'équilibre azoté ne fut pas obtenu.

En 1899. Hilienfeld rapporte les accidents qu'il eut avec des produits ayant subi une plus complète digestion; il les attribuait aux peptones.

Les premiers succès furent décrits, en 1904, par Frie-

drich : de la fibrine digérée fut injectée, sous la peau, à des opérés avec des effets, semble-t-il, satisfaisants.

En 1907, un hydrolysat alcalin de lait fut injecté à deux chiens avec une bonne utilisation (Lommel).

En 1909, Abderholden Franck et Sluttenholm firent des injections rectales avec des albumines prédigérées par des ferments pancréatiques : un jeune homme de 12 ans présentant un rétrécissement de l'œsophage fut ainsi maintenu et prit du poids.

La première expérience d'injections parentérale d'albumine hydrolysée par ferments date de 1913, avec Henriques et Andersen, qui maintiennent une chèvre 18 jours avec un équilibre azoté oscillant entre + 0,55 et + 2,1 grs par jour.

Plusieurs fois on essaya des mélanges d'acides aminés isolés chimiquement, mais jusqu'en 1935, date de la découverte par Rose de la thréonine, tous les essais pour maintenir la balance azotée, de cette façon, avaient été vains.

En effet, les premières tentatives utilisèrent les 21 Amino Acides que l'on avait découverts dans la caséine, excepté l'acide hydroxyglutanique, la sérine et la citrulline, lesquels n'avaient pas été démontrés nécessaires. La balance azotée ne fut pas obtenue. Elies et Rose, en 1932, montrent qu'elle est aisément obtenue si à la mixture on ajoute 5 % de caséine ou de gliadine; en purifiant ce principe actif de la caséine, on découvrit ainsi la thréonine. Dès lors, on avait des mixtures d'amino-acides qui permettaient l'équilibre azoté.

Et en 1938, Rose put établir la liste des 10 amino-acides essentiels, sur les 22 connus.

En outre, la valine, la leucine, l'isoleucine, la lysine et la thréonine ne sont actifs que sous leur forme naturelle, levogyre, alors que seuls l'histidine, la methionine, la phenylalanine, le tryptophane ont une valeur nutritive sous

forme de produits racémiques obtenus par synthèse, c'est-à-dire sous une forme contenant les isomères levogyre et dextrogyre.

Rose ainsi préconisait l'injection intraveineuse de solutions contenant les 10 acides aminés fondamentaux dans les cas cliniques où l'organisme humain se trouvait en état de bilan azoté négatif.

Madden a étudié également des mélanges d'amino-acides pour déterminer la formule qui permettait de régénérer chez les chiens exsanguinés les protéines plasmatiques et de maintenir le bilan azoté.

D'autres auteurs, Albanèse, Baner, Gaund se demandent si les amino-acides, dits non essentiels, ne jouaient pas un rôle complémentaire et s'il était prudent de généraliser l'emploi d'un nombre limité d'amino-acides.

Mais de toutes façons, ces préparations sont difficiles à obtenir, et sont actuellement encore d'un prix élevé et prohibitif.

Hydrolysats de protéine

Une solution pratique a été trouvé avec les *hydrolysats de protéines*. Ces produits préparés récemment par des procédés d'hydrolyse chimique ou enzymatique, sont un mélange presque pur d'amino-acides et de polypeptides, dépourvus de pouvoir anaphylactique et capables d'être employés sans danger par voie intraveineuse ou buccale.

Il est intéressant d'établir un parallèle entre Hydrolysat de Protéines et mixture d'Amino-Acides.

Les hydrolysats ont certains avantages :

Ils sont exempts d'isomères non naturels qui comme celui de la Phénylalanine sont toxiques.

Leur composition peut être variée et mieux s'adapter au supplément d'alimentation.

Enfin ils apportent à l'organisme les Acides Aminés non essentiels et évitent à celui-ci de les synthétiser.

Par contre, ils ont certains désavantages :

Ils obligent l'organisme à éliminer les Acides Aminés inessentiels, certains de ces derniers sont mêmes toxiques, tel l'acide glutanique qui provoque parfois par sa seule présence des accidents.

Cependant les désavantages des Hydrolysats de Protéines sur les mélanges d'Amino-Acides sont largement compensés par leur facilité de préparation. Enfin, avec les mélanges d'Amino-Acides artificiels on ne sait jamais si on n'omet pas un élément encore inconnu qui peut se trouver dans les produits de désintégration des protéines et avoir une utilité dans le métabolisme.

CHAPITRE III

PREPARATION DES HYDROLYSATS DE PROTEINE

Les procédés de préparation sont comparables à ce qui se passe dans le tractus gastro-intestinal du corps. Le principe de préparation se base sur les deux notions suivantes :

1° Utiliser une protéine non carencée en Acides Aminés essentiels.

2° Eviter que pendant l'hydrolyse un de ces acides Aminés ne soit détruit.

En effet, un Hydrolysat imparfait peut ne pas remplir son rôle de correcteur de l'équilibre azoté : Elman et Weiner ont montré qu'il leur était absolument impossible de rétablir le bilan azoté en injectant chez l'homme des hydrolysats de caséine dépourvus de Trytophane et d'acides aminés soufrés, mais que l'adjonction de ces deux acides aminés permettait d'obtenir un bilan positif.

Les mêmes auteurs ont montré chez le chien que l'adjonction supplémentaire de Trytophane et de Cystine (ou Méthionine) n'agissait plus quand elle survenait huit heures après l'injection intraveineuse de l'hydrolysat, mais était efficace quand ces acides aminés étaient donnés en même temps que celui-ci. Aussi il semble que la rétention du mélange d'amino-acides ne peut se faire que si tous les amino-acides sont présents et présents en même temps. Quand on injecte un mélange incomplet, il se produit une déamination rapide et si les acides aminés manquants en-

irent trop tard en ligne de compte la rétention et la resynthèse ne se font pas.

La protéine utilisée pour l'hydrolyse est d'ordinaire *la caséine.*

Les procédés d'hydrolyse sont de deux ordres : chimique et enzymatique.

Procédé chimique.

En 1939, Elman et Weiner décrirent un hydrolysat de caséine obtenu par l'acide chlorhydrique. Cette hydrolyse acide détruit le Tryptophane et la Méthionine qu'il faut ajouter à la préparation. Altschuler ajoute 1,8 % de Tryptophane et 1,5 % de cystine; les différents auteurs ont montré que l'hydrolysat de caséine ainsi supplémenté était capable d'être assimilé après injection intraveineuse chez le lapin.

En 1942, White et Elman décrivent une méthode de préparation par les acides qui ne détruit pas le tryptophane. Dans ce procédé la caséine est bouillie pendant 6 heures dans une solution d'acide sulfurique à 2,6 % d'une solution normale. Le produit final contient 80 % du tryptophane présent dans la caséine et 35 à 40 % de l'azote qui s'y trouve sous forme d'acide aminé.

En 1941, Sayhun montra qu'il était possible de compenser la destruction de certains acides aminés par hydrolyse acide en ajoutant un hydrolysat alcalin dans lequel le tryptophane n'est pas détruit, mais où la méthionine et la cystine le sont. L'hydrolyse alcaline a d'autre part l'inconvénient de libérer des acides aminés sous une forme racémique. Sayhun aurait maintenu des chiens en équilibre azoté après l'administration d'un tel hydrolysat acido-alcalin; alors que Madden est obligé d'y ajouter du tryptophane et de la cystéine pour le rendre assimilable. Les hydrolysats alcalino-acides n'ont pas été utilisés en thérapeutique humaine.

Les hydrolyses chimiques ont l'avantage de donner des amino-acides presque purs et pratiquement pas de peptides et la digestion est beaucoup plus poussée qu'avec les ferments.

Procédés enzymatiques.

Ces derniers ont le grand intérêt de ne pas détruire certains des amino-acides de la protéine. Les ferments utilisés sont la Papaine et surtout le Trypsine.

Madden a préparé un hydrolysat en soumettant de la caséine à l'action de la Papaine en milieu acide et à une température d'environ 40° C.

D'après Clowes ce produit contiendrait des substances azotées n'ayant pas atteint le stade ultime d'acide aminé, leur poids moléculaire étant d'environ 500.

Beattie et ses élèves ont montré qu'il était possible de parfaire la digestion d'un tel produit en le soumettant après la Papaine à l'action de la Trypsine.

En 1942, Cox est arrivé à obtenir des hydrolysats comparables à partir de la Lactalbumine ou des protéines du sérum de bœuf. Mais en pratique, il faut retenir surtout les hydrolysats de caséine obtenus par action d'extrait frais de pancréas de porc.

Le premier a été réalisé par Mueller en 1940. Il soumettait de la caséine préalablement lavée à l'action d'un extrait de pancréas frais de porc ou à l'action directe de fragments finement divisés de pancréas de porc et ceci à température constante et à l'abri de la contamination bactérienne. Il dosait la teneur en amino-acides et arrêtait la digestion lorsque le taux d'amino-acides cessait d'augmenter. L'hydrolysat est ensuite filtré, décoloré au charbon concentré et finalement desséché par pulvérisation en couche mince. Le produit terminal est essayé chez des animaux qui le reçoivent comme seule source de protéine et on observe l'augmentation de poids.

Des études d'anaphylaxie sont faites sur des animaux qui reçoivent pendant deux ou trois semaines des injections préparatoires, celles-ci sont intraveineuses chez les lapins, sous-cutanées chez le cobaye. Des injections intraveineuses déchaînantes ne donnnent aucun choc anaphylactique ce qui prouve l'absence de protéines ou de protéoses.

Le produit est également incapable de provoquer des réactions d'allergie chez les animaux préalablement sensibilisés au lait écrémé ou aux extraits de pancréas de porc. Il s'agit donc d'un produit non anaphylactogène.

Enfin il est injecté en quantité importante aux chiens aussi bien anesthésiés que non et il ne produit aucun effet anormal sur la pression sanguine, la respiration ou la température.

L'Hydrolysat est ainsi préparé en Amérique sous le nom d'Amigen par Mead Johnson and Co, et en Angleterre par Herts Pharmacentical Ltd sous le nom de Pronutrin. Il s'agit d'une poudre fine, couleur crême pâle facilement soluble dans l'eau avec laquelle elle donne une solution jaune.

Le pH d'une solution à 5 % est d'environ 5,5 à 5,8.

L'analyse chimique montre qu'il existe environ 12 % d'azote total, 55 à 60 % de cet azote s'y trouve sous forme d'amino-acides, les autres 40 à 45 % étant constitués par des polypeptides de faible poids moléculaire. Il n'y a pas de réaction chimique des protéines.

La composition saline est la suivante :

Chlore	2 %
Sodium	1,5 %
Phosphore	0,9 %
Soufre	0,6 %
Potassium	0,3 %
Calcium	0,1 %
Magnésium	0,05 %

1 litre d'une solution à 5 % contient environ 2 grs de chlorure de sodium.

En Suède, en 1944, Wretlind et Jorpes mirent au point un hydrolysat enzymatique spécialisé sous le nom d'Aminosol. La caséine est digérée, la solution est alors dialysée par une méthode suggérée par Wretlind. La caséine est purifiée par précipitation isoélectrique et décomposée par l'alcool bouilli; sels, matières grasses et vitamines sont éliminés. L'hydrolyse à 37° se fait avec du pancréas séché à l'acétone ou de l'extrait glycérolé de pancréas de porc. Dans une partie de la solution on a les amino-acides purs et les peptides à faible poids moléculaire.

Il fallait en outre éviter la croissance de bactéries, car la solution ainsi contaminée donne des réactions fébriles même si secondairement elle est stérilisée, filtrée ou dialysée. L'adjonction de sulfamides ne suffit même pas.

L'analyse chimique montre qu'il existe 85 % d'acides aminés libres. Une solution à 2,5 % est isotonique et a un pH entre 7 et 7,5.

Le lapin peut recevoir 1/2 litre d'une solution à 3.3 % en 1 heure 1/2 sans aucun inconvénient. De multiples injections intra-veineuses ont été faites à l'homme sans aucune réaction fébrile.

Telles sont les deux ordres de préparations commercialisées.

Pharmacologie

Outre l'innocuité des produits il faut étudier la valeur alimentaire des hydrolysats.

Trois épreuves sont proposées pour mesurer la qualité d'une protéine thérapeutique :

1° l'index de bilan azoté;

2° la capacité de régénération du plasma sanguin;

3° le pouvoir de croissance.

L'index de bilan azoté.

C'est la mesure de la fraction de protéine retenue dans le corps de l'animal. Un hydrolysat avec un index élevé peut équilibrer la balance azotée avec une quantité journalière basse.

La régénération du plasma sanguin

Le taux des protéines du plasma est un indice de l'état de nutrition en protéines. La perte en protéines tissulaires est accompagnée en principe d'une chute des protéines du plasma. Beaucoup de maladies s'accompagnent aussi d'hypoprotéinemie par suite de la destruction croissante des protéines tissulaires et l'impossibilité d'utilisation et l'absorption des protéines alimentaires. Mais bien souvent l'hypoprotéinémie est masquée par la deshydratation; en fait, c'est le capital en protéines du corps qui diminue. Dans ce cas là, c'est la quantité totale en circulation qu'il convient d'étudier et non pas la concentration du plasma.

Les hydrolysats facilement assimilables, outre les besoins azotés qu'ils doivent couvrir, ont la propriété de régénérer les protéines du plasma. En effet, lorsque l'organisme a besoin de protéines nouvelles, l'hémoglobine et les protéines plasmatiques sont les premières resynthétisées à partir des amino-acides. Expérimentalement, on produit une hypoprotéinémie chez les animaux de laboratoires par saignées répétées. On leur administre les hydrolysats et la rapidité de la régénération des protéines plasmatiques est considérée comme une indication de la valeur nutritive de l'hydrolysat.

Le pouvoir de croissance.

Le pouvoir de croissance mesuré chez les animaux est

basée sur le rapport entre le gain de poids et la consommation en protéines. Si ce point est particulièrement intéressant lors de l'utilisation des hydrolysats de protéines en pédiatrie, de même en thérapeutique de l'adulte ce pouvoir de croissance est une importante mesure de la qualité nutritive.

CHAPITRE IV

UTILISATION DES HYDROLYSATS DE PROTEINES

Ils peuvent être utilisés par voie sous-cutanée, intraveineuse ou buccale.

La voie intraveineuse a l'avantage de pouvoir être utilisée chez les sujets chez lesquels toute injection est impossible : obstacle sur le tube digestif (cancer de l'œsophage, du gros intestin) intolérance absolue aux aliments protidiques. On fait alors des injections d'hydrolysats exactement comme on fait du sérum salé ou sucré en perfusion. On a par contre, l'avantage d'apporter des éléments nutritifs de reconstruction cellulaire en plus d'un élément de rehydratation.

L'association d'acides aminés au sérum glucosé et aux solutions salines a permis pour la première fois de réaliser une alimentation complète par voie parentérale. Même chez les sujets qui peuvent ingérer, certains auteurs préfèrent les injections intraveineuses. Ils invoquent une question de passage à travers la barrière intestinale. Comme l'a montré Elman, il faut que tous les Acides Aminés se trouvent en même temps dans la circulation, or la digestion libère certains Acides Aminés avant les autres (Schmidt) et le passage à travers la muqueuse se fait avec une certaine lenteur. D'autre part, les cas d'hypoprotéinémie s'accompagnent d'œdème, œdème qui peut se localiser au niveau de la muqueuse intestinale et empêcher l'absorption.

La voie buccale a aussi un très gros intérêt, cet avantage est de fournir à l'organisme une quantité importante d'azote, qu'il est impossible de donner en quantité équivalente sous forme de viande ou de plasma.

Cotui étudiant chez les grands brûlés les pertes azotées, montre qu'il faudrait leur donner par jour 1 kg. de viande, soit 3,5 litres à 7 litres de plasma, tandis que 200 à 400 gr. d'hydrolysats suffisent. Dans ces cas là, il est évident qu'on ne peut faire ingérer de telles quantités de viande, ni injecter de tels volumes de plasma, tandis que l'administration d'hydrolysats sous un bien plus petit volume a permis de résoudre le problème de la nutrition de ces brûlés. Au point de vue alimentaire on estime qu'1 gr. d'hydrolysat équivaut à 1 gr. de protéine entière, c'est à dire, parmi les aliments l'équivalent de 6 gr. de viande ou de poisson, 12 gr. de pain, 250 gr. de beurre, 8 gr. d'œuf, 300 gr. de lait, 4 gr. de fromage, 3 gr. de poudre de lait.

A. — INJECTIONS INTRAVEINEUSES.

La préparation des solutions à injecter est la suivante : on fait des solutions à froid avec de l'eau fraîchement distillée et avec 2,5 % d'hydrolysats de protéines et 10 % de glucose.

La solution est ensuite passée à travers un filtre Berkefeld qui enlève les substances pyrétogènes, puis soumise à l'autoclave pendant 30 minutes à une pression de 3 kg. Comme le passage à l'autoclave du mélange Hydrolysat-glucose est parfois suivi de caramélisation, certains auteurs préfèrent préparer séparément les solutions d'amino-acides et de glucose et les injecter simultanément à l'aide d'un tube en Y.

Le rythme de l'injection est très important à considérer : il doit être de 300 à 500 CC par heure. On peut injecter des solutions contenant une concentration plus élevée attei-

gnant 5 ou 10 % mais alors le rythme doit être plus lent : 200 cc. par heure. Hartman préfère injecter une solution plus alcaline en ajoutant une substance tampon, soit une solution d'eau distillée contenant 1 % d'acide lactique et 5 % de lactate de soude, soit une solution contenant 1/30 de solution de lactate de soude de façon à obtenir un pH final de 6.5. Pour la perfusion on peut injecter environ 0,01 gr. d'acides aminés par kg. et par minute.

D'autres substances peuvent être ajoutées à la perfusion : sels minéraux (Elman, Landesman et Weinstein, Gardner, et Trent) vitamines hydrosolubles (Landesman, Weinstein, Gardner et Trent).

L'organisme peut recevoir des quantités très importantes d'hydrolysats en intraveineux. Cependant on est limité par le volume, car les solutions ne peuvent être trop concentrées, d'autre part, on ne peut pas les injecter trop vite sans inconvénients.

Elman rapporte avoir injecté 2.729 litres d'Amigen à 357 malades, c'est-à-dire de 8 litres à 53 litres par patient. Le maximum a été de 44 litres en 23 jours. Il cite également le cas d'un sujet ayant reçu par erreur 200 gr. d'hydrolysats au cours d'une injection durant 8 heures sans réaction et avec le plus grand bénéfice.

Gardner et Trent ont 362 observations avec des injections à 3 % d'acides aminés et 7 % de glucose. Ils ont pu injecter 2 litres pendant 14 jours pour des opérés qui présentaient des pertes azotés de 2 à 7 gr. par jour.

Landesman et Weinstein les utilisent associés au plasma pour relever l'hypoprotéinemie des malades et dans les ictères pour prévenir les lésions d'hépatite.

Messinger injecte 500 cc. d'une solution à 5 % pendant 14 à 16 jours à plusieurs malades.

Clark et Brunschwig réussissent à maintenir le poids corporel et le bilan azoté chez un sujet recevant 17 jours

des hydrolysats et du glucose et des graisses par voie intraveineuse. De même Hill, Tidwell et Scott.

Enfin, Taylor traite avec succès un brûlé qui reçoit une dose de 500 gr. d'hydrolysat de protéines par jour pendant 18 jours, 300 gr. étant administré par tube duodénal et 200 gr. par voie intraveineuse.

En Suède avec l'Aminosol, Crafoord donne 50 à 70 gr. par jour d'une solution à 3,3 % à raison de 100 à 500 cc. par heure.

Altschuler chez trois malades a pratiqué des injections intra-sternales avec succès et recommande cette voie d'introduction lorsque l'accès des veines est difficile.

Réactions d'intolérance.

On a publié quelques réactions d'intolérance aux perfusions, elles sont locales et générales.

1° Incidents locaux.

Des thrombophlébites ont été signalées au point d'injection; l'emploi de canule en métal à la place de canule en verre a diminué leur apparition. Elle ne paraissent pas plus importantes qu'avec les solutions glucosées ou sucrées.

2° *Incidents généraux.*

Il peut y avoir des effets passagers comme des sensations de chaleur, céphalée, frissons ou fièvre, vomissements, mais d'après Elman ces effets passagers sont du même ordre que ceux que l'on observe lors de toute perfusion. Cependant, il y a certaines réactions qui sont spécifiques aux hydrolysats.

Shohl et Black pensent qu'elles sont dues à la présence de peptides,

Madden a montré que chez le chien les vomissements sont déclenchés par la présence d'acide glutanique ou d'acide aspartique.

Cox et Mueller ont démontré que ces phénomènes sont dus au contraire à la présence de leurs isomères non naturels.

En fait, il semble que si les auteurs diffèrent dans la proportion d'incidents qu'ils rapportent cela est dû surtout au rythme de l'injection et à la concentration des solutions. Un rythme trop rapide et une concentration élevée s'accompagnent de vomissements, nausées, crampes. Le rythme a observer peut être le suivant chez un adulte : on peut administrer un litre à 5 % d'acides aminés et 5 % de glucose mais en respectant un intervalle de 2 heures entre les injections : par exemple 1 litre le matin et 1 litre le soir.

Les accidents vasomoteurs que l'on a pu rapporter : rash, congestion de la face, sensation de brûlures des téguments doivent être mis sur le compte de la présence d'histamine ou de peptones dans la solution (Hopps et Campbell). Ce sont là des produits de contamination bactérienne. Ces solutions sont en effet des milieux de culture excellents et les microbes y pullulent rapidement. Une solution contaminée est trouble, cependant avant la constation du trouble la solution peut être déjà nocive par suite de la transformation en amine de quelques-uns des acides aminés (histidine). Il faut donc injecter les solutions dès l'ouverture du flacon et ne pas laisser ceux-ci en perfusion plus de 3 ou 4 heures. Nous avons déjà signalé que les solutions ne sont pas anaphylactogènes; seulement deux cas d'urticaire après injection intraveineuse ont été signalés par Elman chez deux sujets sensibilisés à un grand nombre de substances. Enfin récemment Curreri, Hibma et Cohen ont rapporté un cas de choc mortel consécutif à l'administration intraveineuse d'un hydrolysat de protéines.

Signalons que différents auteurs : Elma, Brunschwig, Hopps et Campbell ont eu l'occasion de procéder à l'autopsie de sujets décédés par suite de l'évolution de leur ma-

ladie; dans aucun cas il ne fut constaté de lésions attribuables à l'injection intraveineuse.

Métabolisme des Acides aminés injectés par voie intraveineuse.

Le pH des solutions est important à considérer.

Outre la possibilité de thrombophlébites avec les solutions acides il peut y avoir une modification de l'*équilibre acido-basique* du sang. Une solution faite avec la poudre d'Amigen dans l'eau distillée peut donner un pH égal à 5,5 et être utilisée dans les cas d'alcalose pour réduire le CO^2 combiné du sang. Les solutions sont en général au pH 6,5. Dans ce cas, il y a un effet très léger sur le CO^2 combiné. A peine le pH du sang est-il influencé; mesuré chez 2 malades après une injection d'une heure de 3 litres à 5 %, le CO^2 combiné, était passé de 6 à 8 volumes pour cent.

Les amino-acides injectés par voie intraveineuses sont immédiatement utilisés par l'organisme. Goetsch a montré que plus de 90 % de l'azote injecté par les veines était enlevé du plasma par les tissus en moins de 5 minutes. Ainsi une augmentation de l'azote aminé de 12 mg. revient à la normale en 30 minutes. D'après Lidstrom les acides aminés augmentent le taux de protéines non seulement dans les vaisseaux mais aussi dans les tissus. Le plasma au contraire n'a d'influence que sur le taux des protéines des vaisseaux.

Ce n'est que si le rythme de l'injection est extrêmement rapide qu'une faible proportion des acides aminés est retrouvée dans les urines (Altschuler, Taylor, Elman). A ce propos Brunschwig a montré que les acides aminés passent plus facilement dans les urines lorsqu'il n'y a pas de glucose et le bilan azoté a été trouvé plus positif avec l'adjonction de sérum, glucosé chez le chien d'une part, et chez les opérés de l'abdomen, d'autre part.

Les conclusions de Farr à ce sujet paraissent un peu en contradiction : chez les enfants les injections intraveineuses d'acides aminés avec ou sans glucose ne s'accompagnent d'aucune différence dans leur utilisation, il est vrai que dans ces cas là, les injections ne servent qu'à supplémenter le régime et ne sont qu'une partie de l'alimentation.

Contre-indications aux injections intraveineuses.

D'après Elman la principale contre-indication est la présence de trouble et de précipitation dans la solution, d'où la nécessité absolue d'injecter des liquides clairs comme de l'eau de roche. L'administration de nourriture protéique au cours d'une affection rénale aiguë indique une contre-indication. Inévitablement cela demanderait une excrétion supplémentaire d'ammoniaque et d'urée à un rein fatigué. Contre-indication aussi auprès les interventions chirurgicales compliquées d'anurie lorsque la concentration maxima d'urée par le rein est tombée à un taux très minime.

Les affections hépatiques sont appréciées différemment par les auteurs. Landesman et Weinstein, Beattie et Marshall préconisent les acides aminés lors des lésions du foie, ils montrent le rôle des acides aminés soufrés comme la Méthionine dans la convalescence des ictéres arsénicaux.

Cependant Elmann s'appuie sur le fait qu'en cas d'insuffisance hépatique il y a une augmentation du taux d'acides aminés dans le sang et il préfère éviter les injections intraveineuses dans ces cas-là. Egalement on doit se montrer assez réservé chez les insuffisants hépatiques qui présentent une sensibilité allergique manifeste : œdème de quincke, urticaire, prurits.

B. — INJECTIONS SOUS-CUTANEES.

Cette voie n'est employée que chez les nourrissons, chez l'adulte la voie intraveineuse est plus pratique.

Hartman a pu injecter chez des nourrissons sans réactions défavorables une solution de 5 % d'Amigen et 5 % de

glucose, certains enfants recevant jusqu'à 500 cc. par jour pendant plusieurs jours consécutifs. La solution qui représente 40 calories par 10 cc. met 3 à 8 heures à se résorber (soit à peu près aussi longtemps que pour passer de l'intestin dans le sang).

Des solutions plus fortes contenant 8 % d'Amigen et 7 % de glucose laissent une induration locale qui met plusieurs jours à se résorber. Des solutions plus concentrées ne se résorbent pas.

Toujours d'après Hartman on n'a pas intérêt à employer des solutions trop concentrées chez les hypothrepsiques ou athrepsiques chez lesquels l'absorption sous-cutanée est considérablement ralentie. Dans ces cas une solution trop concentrée risque même d'attirer au niveau de l'injection une partie des liquides de l'organisme. Le mieux est d'utiliser des solutions isotoniques qui sont moins concentrées. Mais il est difficile de faire une alimentation exclusivement sous-cutanée en raison de la trop grande quantité de liquide à injecter.

C. — INGESTION PAR LA BOUCHE.

Malgré les avantages que représente la voie intraveineuse lorsqu'il n'y a pas d'obstacles ni d'intolérance au niveau du tube digestif, la voie orale comporte le moins de risques et d'inconvénients. Elle est donc préférable à moins d'indications particulièrement nette pour la voie parentérale. La forme d'utilisation peut être simplement la solution décrite ci-dessus. Hartman administre directement la solution d'Amigen glucose, sels. Cotui donne directement de l'Amigen en solution, chez les brûlés.

Différentes spécialités n'offrent des produits qu'au seul usage buccal : La *Pronutrin* se donne en solution à 5 %, l'hydrolysat *Squibb* également; Shohl, Hill utilisent un dérivé de l'Amigen commercialisé sous le nom de *Nutramigen* : c'est une association d'Amino-acides 20 %, dextro-

maltose 42,3 %, huile d'olive 18 %, amidon d'arrow-root émulsionné dans de la gélatine 10 %, levure de bière 3 %, et sels minéraux 6,7 % dont 3.5 % sous forme de gluconate de calcium. Une cuillerée à café rase de ce mélange a une valeur de 38 calories. Quatre cuillerées à café de Nutramigen incorporées à 180 cc. d'eau forment une solution qui contient 2,8 % de graisses, 8,5 % d'hydrates de carbone et 0,8 % de sels minéraux. On a un aliment à peu près complètement indépendant des processus digestifs usuels.

La maison Suédoise Vitrum a commercialisée la spécialité *Aminosol glucose* qui est une poudre comprenant : Amino-acides 25 %, glucose 25 % et sels minéraux 1,5 %. Wretlind utilise en solution 50 gr. d'Aminosol glucose dans 100 cc.

L'administration des acides aminés par la bouche se heurte souvent à la répugance des malades. Le goût en est très mauvais comme pour toute alimentation prédigérée d'ailleurs. Il est bon de le masquer par l'addition d'acide citrique ou en incorporant l'hydrolysat à des jus de fruits, des marmelades ou du lait. Ils peuvent ainsi être donnés par petites quantités suivies de prises de sucre 10 à 15 fois par jour ce qui permet d'administrer chez l'adulte 200 à 300 gr. par 24 heures.

L'hydrolysat peut être présenté en dragées glutinisées ou encore en granulés qu'il faut éviter de faire fondre sur la langue. Tel par exemple le granulé à l'hydrolysat de caséine que va sortir un grand Laboratoire français.

Une autre forme d'application des acides aminés consiste dans l'emploi d'un tube duodénal : 20 gr. d'hydrolysat et de glucose dissous dans 200 cc. d'eau et administrés 10 à 15 fois par 24 heures.

Enfin les infusions intrarectales s'accompagnent d'une excellente absorption. On utilise des goutte à goutte de solution à 5 %.

CHAPITRE V

INDICATIONS DES HYDROLYSATS DE PROTEINES

L'emploi des hydrolysats de protéines a été étendu à un grand nombre d'affections depuis 1939.

Les bases thérapeutiques invoquées sont les suivantes :

D'une part, les sujets dont la digestion des protéines est limitée par l'insuffisance des secrétions digestives, résorbent facilement les acides aminés et peuvent de ce fait réaliser des gains d'azote à partir d'hydrolysats administrés par voie orale.

D'autre part, l'administration d'hydrolysats par voie parentérale apparaît physiologiquement légitime chez les sujets présentant des pertes azotées sévères et de fortes hypoprotéinémies, car ces éléments azotés sont directement assimilables par les tissus.

Pour mémoire nous citerons les multiples indications médico-chirurgicales, mais nous étudierons surtout les travaux qui intéressent la médecine infantile.

A. — *Indications médico-chirurgicales.*

L'indication essentielle récente a été le traitement des grandes dénutritions; par exemple les populations hollandaises encerclées lors de leur libération, ou la famine du Bengale, enfin les déportés politiques des camps de la mort d'Allemagne. Grâce à cette alimentation prédigérée les dé-

nutris ont pu récupérer et ont pu redevenir aptes en peu de jours à s'alimenter normalement.

En dehors de cette pathologie de guerre, le traitement est indiqué dans les cas suivants :

— *Déficience du tractus gastro intestinal,* cancers digestifs avancés, cancers du larynx, ulcus peptique saignant et rebelle, iléite régionale, gastro-entérite grave, colites ulcéreuses, fistule intestinale.

— *Pertes azotées sévères :* Brûlures et actes chirurgicaux qui s'accompagnent de pertes protéiques du fait du jeûne pré et post opératoire surtout dans les interventions sur le tube digestif. Dans le choc chirurgical et les hémorragies graves, les hydrolysats augmentent le taux des protides, mais le rôle ne peut être qu'un adjuvant aux injections de plasma lequel, seul, a un pouvoir osmotique élevé, et permet une rehydratation plus rapide.

— D'autres indications relèvent enfin d'un *trouble du métabolisme des protides,* mais d'un trouble qui intervient d'une façon beaucoup moins directe :

1° les *nephroses lipoïdiques.* Farr et ses collègues traitèrent plusieurs enfants avec des injections intraveineuses d'hydrolysat de protéine qui furent parfaitement supportées, à part une sensation de chaleur passagère durant l'injection. Ces auteurs estiment que, sous cette forme, l'azote est beaucoup mieux assimilé qu'avec les régimes hyperprotéiques classiques. D'après ces mêmes auteurs la maladie est entrecoupée de « crises néphrotiques » coïncidant avec une complication microbienne, le bilan azoté devenant négatif, crises qui sont précédées d'une chute brusque du taux des acides aminés du plasma. L'administration des hydrolysats redresse le bilan et a pour conséquence de permettre une meilleure résistance à l'infection. Ainsi la mortalité due au pneumocoque tomba de 60 % par la thérapeutique acidoaminée et 9 autres crises néphrotiques dues

à des infections à germes différents furent surmontées. Par contre l'injection intraveineuse d'hydrolysat malgré son utilité manifeste cliniquement resta sans influence sur l'hypoprotéinémie de la maladie;

2° les allergies alimentaires;

3° la thyrotoxicose, la goutte, le diabète sucré, l'hypoglycémie, l'anorexie mentale.

B. — *Indications en Pédiatrie.*

La part de la nutrition et des troubles digestifs étant essentielle chez les nourrissons et les enfants il n'est pas étonnant que les hydrolysats de protéines puissent trouver de nombreuses applications. Nous passerons rapidement en revue les indications tirées d'un obstacle au niveau du tube digestif, pour étudier celles relatives aux troubles du métabolisme azoté lors de gastro-entérites, de l'hypothrepsie et de la prématuration.

Dans les cas de sténose de l'œsophage ou après amygdalectomie, Hartman emploie cette alimentation en raison de la facilité de son absorption.

Dans les *affections chirurgicales* du tube digestif : invagination intestinale, ou sténose pylorique. Les nourrissons peuvent être préparés par des injections intraveineuses d'acides aminés. Les bébés reçoivent avant l'intervention 550 cc. de Ringer, 400 cc. de sérum glucosé à 10 %, 100 cc. d'Amigen à 10 % et 80 cc. de sang. Après l'intervention, ils reçoivent par la bouche toutes les 2 heures, 30 cc. Amigen glucose sels les 12 premières heures, puis 45 cc. les 12 suivantes. La reprise ultérieure se faisant au lait acidifié.

Enfin, les anaphylaxies où le régime lacté est interdit, sont traitées avec des hydrolysats comme aliments de substitution (Hill). Les nourrissons prennent du Nutramigen décrit plus haut, chaque cuillerée à café équivalant à 38 calories, Hill établit un régime de 130 calories par kilo de

poids avec des vitamines A.C.D.; il maintint 36 nourrissons en bon équilibre nutritif tout en observant de grandes améliorations de l'eczéma. Il considère que les hydrolysats sont le meilleur aliment trouvé parmi les régimes sans lait et possède de nets avantages sur les farines de soja.

Les *gastroentérites* du nourrisson devaient fournir pour les anglo-américains des indications aux hydrolysats de caséine; celles-ci sont basées en effet : d'une part sur l'intolérance digestive aux protéines naturelles du lait; d'autre part, sur les désordres de la balance azotée et de la protéinémie.

Alexandre et Eiser ont analysé 140 cas de diarrhées et de vomissements chez les enfants de moins de 15 mois. Ils montrent que la restriction alimentaire, lors de la diète hydrique et les troubles de l'assimilation digestive s'accompagnent d'une perte de protéines plasmatiques. En outre, il faut y ajouter les pertes de protéines par les capillaires qui sont détruits au niveau de l'intestin.

Chez des enfants de 2 à 8 mois ayant une diarrhée et des vomissements persistants depuis 5 jours, ils trouvent que les protéines plasmatiques tombent de 70 à 50,6 ou 64,4 gr. /00, 4 autres enfants dont 3 prématurées présentent des hypoprotéinémie à 47, 58,3, 57, 43.

Il est intéressant de comparer ces chiffres aux chiffres normaux de protéinémie chez les enfants. Or, ces derniers diffèrent beaucoup suivant les auteurs : Kylin en 1932 trouve 46 à 65 à deux ans. Rennie en 1935, 60,4 à 80 de 3 à 23 mois. Hichman en 1940, 60 à 75 chez des enfants de 10 semaines.

Les chiffres pathologiques varient aussi beaucoup suivant les auteurs, ainsi dans les gastro-entérites Lelong et Joseph trouvent des *hyperprotéinémies* relatives par concentration du plasma. Aussi nous pouvons conclure avec Alexandre et Eiser que le taux des protéines donnent une

mauvaise indication de la déshydratation et de la perte des liquides; ces auteurs font d'ailleurs la même réflexion pour la chlorémie et ils préfèrent s'adresser à l'hématocrite et à la réserve alcaline dont les taux sont beaucoup plus fixes : 42 à 48 pour l'hématocrite; 40 à 60 pour la réserve alcaline.

Cependant d'après eux, les pertes en *capital* protéique sont manifestes. Ces auteurs trouvent chez 6 enfants morts de gastro-entérites des lésions du foie visibles macroscopiquement et microscopiquement; et ils pensent que l'extrême dégénérescence graisseuse tient en partie à la carence protéique et à l'absence d'amino-acides essentiels.

Lewes a essayé à la suite de ces travaux, les hydrolysats par la bouche dans les gastro-entérites. Ses premiers résultats furent décevants, car les solutions étaient trop concentrées (2 %). Avec 1,25 % et 43 % de glucose, il n'y a plus d'irritation de l'estomac. Ils donnent ainsi 2,2 gr. par kilo pendant la diète de 24 à 48 heures. Ils estiment qu'ainsi on évite la période d'inanition, que la deshydratation est prévenue et qu'il n'est plus nécessaire de faire de l'administration de sérum par voie parentérale.

Gunn (1945) pour masquer le goût désagréable mélange l'hydrolysat à du lait sec, 3 à 4 fois son poids ou avec du lactose ou du dextrimaltose. En cas de deshydratation déjà instaurée, il propose le sérum suivant :

250 cc. à 10 % d'hydrolysat
200 cc. de plasma
400 cc. de sérum salé
100 cc. de sérum glucosé à 50 %
25 cc. solution méthionine à 4 %
25 cc. solution de cystine à 4 %
0,5 cc. solution d'acide ascorbique 10

Dans les diarrhées cholériformes, Hartman donne par voie intraveineuse un mélange de Ringer, glucose, amigen

et sang total et par la bouche quelques petites quantités d'amigen, glucose, sels (15 à 45 cc. suivant l'age toutes les 2 heures). Cette thérapeutique est continuée de 1 à 6 jours avant de pouvoir reprendre sans danger l'alimentation lactée.

Enfin Dodd rapporte le cas d'un enfant soumis à une veinoclyse durant 15 jours pour des vomissements et diarrhées chroniques; même sans donner de l'alimentation buccale, il est arrivé à une augmentation de poids en donnant du plasma, du glucose, du sang total et de l'hydrolysat de caséine, à raison de 150 cc. par kilo de poids et 80 cc. de solution salée. Mais la contamination de la caséine hydrolisée et l'infection des points d'injection ainsi que les thrombo-phlébites posaient un problème considérable et il avait dû employer un système complètement clos et stérile.

Cependant, il ne ressort pas de ces essais que les hydrolysats de protéine améliorent beaucoup les désordres gastro-intestinaux. Ils n'ont aucune influence sur les vomissements et la diarrhée : leur action n'est qu'indirecte. Ils empêchent l'installation d'un bilan azoté négatif, la dénutrition protidique qui s'accompagne toujours d'une répercussion sur l'état général : anémie, moindre résistance à l'infection et aux intoxications, lésions hépatiques. L'utilisation des acides aminés dans ces cas là, est à rapprocher de leur emploi, lors du déchocage chirurgical, pour prévenir la maladie post-opératoire. Il ne doivent pas prendre le pas sur les autres thérapeutiques classiques des gastro-entérites.

Darrow estime que bien souvent, ils excitent la motricité gastro-intestinale et qu'ils ne sont pas bien supportés. Nous verrons à propos de nos observations l'opinion que nous avons pu nous faire à ce sujet.

Des résultats beaucoup plus spectaculaires ont été obtenus dans les cas de troubles de la nutrition, si fréquents chez les nourrissons. De telles observations ont été pu-

bliées sur l'administration des acides aminés aux prématurés et aux hypothrepsiques.

Alimentation des prématurés.

La faiblesse fonctionnelle des débiles et prématures se retrouve dans 3 domaines : température, respiration et nutrition. La régulation de la température et de la respiration ne présente guère plus de difficulté pourvu que les conditions de respiration telle que l'apnée ne soit pas due à une hémorragie méningée. La nourriture, par contre, est un problème plus compliqué à résoudre.

Il est entendu que le lait humain est préférable aux autres pour les enfants prématurés et les bébés de cette catégorie ne sont pas mis sans danger à la nourriture artificielle. Toutefois, le lait maternel n'est pas aussi nutritif pour les enfants prématurés que pour les enfants nés à terme.

Une autre difficulté dans la nourriture des enfants prématurés est l'apport de calories en nombre suffisant sous un volume réduit.

Ceci est capital pour les enfants d'un poids inférieur à 1 kg. 500, or le lait de femme avec ses 700 calories au litre doit être donné en quantité trop importante pour la capacité de l'estomac, d'une part, et le pouvoir digestif des glandes intestinales, d'autre part.

Citons à ce sujet, le récent travail de Gordon, travail qui etonne les pédiatres français, pour lesquels le lait de femme est irremplaçable chez les prématurés, mais travail qui met l'accent sur le faible apport calorique du lait de femme. Il compare les gains de poids obtenus entre le 7e et 28e jour chez des prématurés nourris respectivement avec du lait de femme, du lait évaporé additionné de dextrine maltose et du lait en poudre avec une ration quotidienne dans chacun des cas de 120 calories par kilo de poids :

16 enfants au lait maternel gagnèrent en moyenne 12,5 gr. par jour.

39 au lait évaporé prirent 14,1 gr. par jour.

67 au lait en poudre 1/2 écrémé eurent un gain moyen de 15 gr. par jour.

Les auteurs concluent à la supériorité du lait de vache pour l'alimentation des prématurés et surtout des plus petits « prématurés » où la différence des gains de poids est encore plus en faveur des laits artificiels. Cette supériorité du lait de vache et particulièrement du lait 1/2 écrémé tient à sa richesse en protides et peut être aussi en substances minérales.

Pour alimenter les prématurés on a essayé aussi d'enrichir l'apport nutritif avec des petites quantités de lait concentré sucré, de la caséine, du caséinate de calcium et du glucose.

Chez les prématurés le rôle des protides est essentiel; en effet les enfants nés avant terme ont été privés des apports d'amino-acides par le sang du placenta et ils n'ont plus, par la suite, qu'un apport de protides alimentaires indivisées. Il semblait logique d'administrer des amino-acides facilement absorbés par l'intestin. Et de fait l'administration de lait de femme enrichi d'un mélange d'amino-acides essentiels s'accompagne d'un gain pondéral correspondant à la synthèse des protides compte tenu de l'eau qui imbibe ces nouvelles protéines.

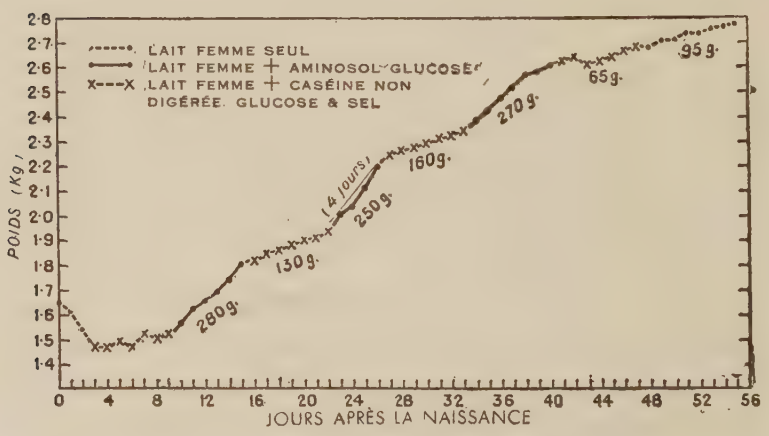
Magnusson traita ainsi en 1913, 30 prématurés avec l'Aminosol glucose à la dose de 2 gr. 5 par kilo, la préparation étant mélangée au lait maternel à la dose de 1/20 ou 1/17.

Dans la plupart des cas, le mélange fut donné par la bouche; chez les enfants plus âgés pour masquer le goût on donnait l'hydrolysat en poudre. Le dosage parfait dépendait de la tolérance digestive : à fortes doses les enfants vomissaient. Cependant 10 cc. (2,5 d'amino-acides) par kilo de poids fut administré sans troubles. Cette dose était peut

être inutilement forte pour quelques bébés, car elle produisait un gain trop fort et des doses moitié moindre suffisaient souvent.

Un point particulièrement intéressant est l'effet produit par les amino-acides pendant les premières semaines de la vie; c'est à ce stade que la difficulté d'obtenir une augmentation de poids par le lait de femme seul devient parfois très grande, en outre, l'instabilité pondérale est accusée à ce moment-là.

Chez le même prématuré, on donnait alternativement une semaine du lait de mère, une semaine du lait de mère additionné de quantité équivalente de caséine non hydrolysée; on remarquait une augmentation de poids bien plus grande lors de périodes d'amino-acides; les chiffres dans un cas ont été de 280 gr; 250 gr.; 270 gr.; contre 130 gr., 160 gr., 65 gr. sans amino-acides (Fig. 1). Dans un autre



cas de 265 gr., 350 gr., contre 145 gr. et 40 gr. et ce n'était donc pas là une simple question d'apport calorique, mais bien de synthèse d'albumine à partir des amino-acides. Autrement dit l'enfant avant terme ne peut assimiler complètement la caséine non transformée.

Pour éliminer la possibilité de gain de poids à partir des éléments minéraux contenus dans la solution de l'hydrolysat, un bébé reçut en comparaison de l'hydrolysat, puis les résidus minéraux de la préparation et l'effet de croissance des amino-acides fut encore démontré.

Enfin, comme l'enfant avant terme est extrêmement sensible, il est recommandé d'employer pour l'absorption buccale un mélange d'amino-acides aussi pur que s'il était donné par injection intraveineuse, et encore une fois une courbe de poids mit bien en évidence, la différence qu'il pouvait y avoir avec un hydrolysat qui n'était pas aussi purifié,

Les auteurs rapportent le cas de triplés nés 6 semaines avant terme. Le premier de 2.030 gr., les deux autres de 1.850 gr. et de 1.650 gr. Le premier nourri au lait de mère, prit 530 gr. en 38 jours; les deux autres « supplémentés » avec de l'Aminosol glucose prirent respectivement 970 et 960 gr. durant la même période de 38 jours.

L'addition d'Amino-acides en principe doit être interrompue vers la fin du second mois, l'apport pondéral de l'alimentation supplémentaire se faisant moins sentir. Ainsi plus de 100 enfants suivis par Jorpes, Wretlind et Magnusson reçurent du mélange d'amino-acides sans aucun trouble digestif accusé, tout au plus quelques regurgitations. L'absorption de ce mélange produisait dans tous les cas une très nette augmentation de poids, plus grande que dans le régime lacté seul.

Hypothrepsie.

De beaux résultats ont été obtenus avec l'emploi d'acides aminés dans les troubles nutritifs du nourrisson à titre de complément alimentaire,

L'idée d'administration d'acides aminés dans l'athrepsie est ancienne, elle remonte à Ribadeau-Dumas et Fouet, en 1924.

Ces auteurs estimaient que la déficience fonctionnelle des tissus entraînait une intolérance alimentaire, en particulier pour les graisses et les protéines. Cette intolérance conduisait à éviter la barrière intestinale et à introduire plus directement par voie parentérale des solutions isotoniques dans le but de stimuler les phénomènes nutritifs qui président à la réparation tissulaire.

Ils avaient été frappés, en outre, qu'à la suite d'injections thérapeutiques de sérum antipneumococcique chez des nourrissons atteints d'affection pulmonaire, il s'en suivait des augmentations de poids persistantes. Cette persistance bien différente des gains éphémères des injections hydriques pouvait être considérée comme une véritable fixation organique du sérum ou de ses composants, vraisemblablement les protéines ou leurs acides aminés. Mais l'emploi de la méthode était limité par la possibilité d'accident sérique. Pour les éviter, Ribadeau-Dumas s'appuyant sur les expériences d'Henrique, et Andersen d'équilibre de la balance azotée par injection d'acides aminés dans la circulation, tenta l'alimentation parentérale des athrepsiques avec une mixture d'amino-acides isolés de la caséine du lait de vache. L'adjonction de ce complexe au sérum antipneumococcique au taux de 1 à 2 pour cent n'a paru entraîner aucun avantage. Les acides aminés furent alors dissous dans du sérum glucosé à 3 %, les concentrations supérieures donnent lieu à des réactions douloureuses et inflammatoires. Les doses quotidiennes ont été en moyenne de 30 à 100 cc. Elles se sont toujours bien résorbées, parfois apparut une réaction fébrile à 38°.

L'action thérapeutique fut, par contre, difficile à déterminer en raison des variations de l'alimentation. Les auteurs se demandaient, en outre, si les échecs ne venaient pas de la composition de la mixture en amino-acides, composition quantitative et surtout qualitative. Nous avons vu

ci-dessus ce qu'il fallait penser des mélanges d'amino-acides incomplets.

A la même époque E. Lesné et Ch. Richet fils, publient leurs résultats avec un sérum aminé qui comprend 40 gr. par litre d'acides aminés, 40 gr. de glucose et 7 gr. de sel. Ils l'employaient en instillations intrarectales à la dose de 50 cc. par jour; sur trois enfants paraissant voués à une mort certaine, 1 échec complet, 1 succès transitoire et éphémère, 1 succès définitif. Aucune conclusion ferme n'était possible, mais provisoirement les auteurs admettaient que le sérum aminé en instillations intrarectales pouvait donner de très bons résultats. Chez les enfants plus âgés, ils avaient essayé de voir les modifications dans le débit de l'urée, après instillations intrarectales de 100 cc. à 150 cc.; ils n'ont rien observé de net.

Mais ce sérum était très imparfait et n'a jamais pu être employé par voie parentérale.

Une impossibilité technique de préparation devait mettre en sommeil ces essais jusqu'à l'avènement des hydrolysats de protéines.

Avec les hydrolysats de caséines les expériences que firent Shohl et ses collaborateurs en 1939, sont alors particulièrement instructives, car chez les enfants de tout âge ils étudièrent l'alimentation normale avec les amino-acides administrés per os ou en intraveineux.

Par la bouche, il donnait du Nutramigen en solution, et en comparaison du lait évaporé. On donnait en cinq fois 110 calories par kilo, soit 165 cc. par kg. ou 0,52 d'azote. Par voie intraveineuse, il donna de l'Amigen. Les selles et les urines étaient collectées plusieurs fois par jour. Voici les résultats qu'il obtint chez un athrepsique de 3 kg. 200 en comparant le lait et la nourriture d'amino-acides.

	Azote (gram.)	Azote retenu	Azote Féces	URINES	
				Urée	Azote Aminé
		Azote apporté	Azote total	Azote total	Azote total
Lait	3,8	24 °/o	13 °/o	84 °/o	3,5 °/o
Mélange A. A. ..	3,64	23 °/o	11,8 °/o	82 °/o	5 °/o

Les résultats sont tout à fait comparables. Un athrepsique est capable de se nourrir avec un mélange d'amino-acides. La contenance en amino-acides de l'urine est cependant supérieure avec le Nutramigen qu'avec le lait (1,5% de l'azote seulement). Il fait remarquer que l'azote excrété dans les féces est moindre qu'avec le lait; ceci est important, car nous savons que l'athrepsie se caractérise par une augmentation de la déperdition azotée par les féces.

Chez le même athrepsique des comparaisons furent faites entre l'alimentation avec amino-acides *per os* et intraveineux; voici les chiffres.

	Apport d'Azote	Azote retenu	Azote Féces	URINES		
		Azote total	Azote total	Azote uréïque	Azote aminé	Azote total
Mixtures d'A. A.	1,69	19 °/o	7,2 °/o	0,56	0,057	0,69
Mixtures d'A. A..	1,72	22 °/o	0,4 °/o	0,61	0.047	0.80
Intra-veineux ...	2,73	21 °/o	—	0,90	1,139	1,46

S'il était ainsi prouvé que l'athrepsique était capable d'assimiler les hydrolysats de protéines qu'on lui fournissait, il était également prouvé que la balance azotée était plus facile à équilibrer avec les injections intraveineuses.

Plus tard, en 1943, Shohl, May et Schwachman reprirent

cette étude du métabolisme azoté chez 9 enfants atteints de fibrose kystique du pancréas, caractérisée par une abolition de la secrétion de trypsine. Par comparaison ils étudièrent également des enfants normaux ou athrepsiques. Ils constatèrent une très forte diminution du poids des fèces et de leur teneur en azote pour les fibroses du pancréas alimentées avec des hydrolysats, cela traduisait la parfaite assimilation des amino-acides. Quant aux hypothrepsiques, voici par exemple les chiffres qui ont été trouvés chez un enfant de 4 kg. 500 de 10 mois, alimenté par la bouche.

	Calories kg. jours	Azote apporté	Azote sorti	Azote urines	Az. Féces / Az. Urines	Bilan azoté
Régime lacté ...	110	3,90	2,98	2,65	8 %	+ 0,92
Solution Amigen + glucose	220	7,25	5,37	5,28	1 %	+ 1,88
	220	7,26	4,90	4,78	2 %	+ 2,36
Nutramigen.....	125	2,80	2,58	2,22	13 %	+ 0.22

Tableau qui montre qu'avec une solution d'amino-acides on peut donner un régime hypercalorique et que le bilan azoté est notablement plus élevé positif qu'avec le régime lacté.

D'autres travaux montrent encore la meilleure utilisation des hydrolysats chez les enfants :

West, Wilson et Eylès étudièrent la modification du taux d'azote aminé du sang après ingestion de protéines chez les nourrissons à fonction pancréatique normale et déficiente. Ils donnèrent en ingestion de la caséine, de la gélatine, de l'hydrolysat acide de caséine (10 cc. par kilo) de façon à administrer lors de l'épreuve la même quantité d'azote. Les protéines sont données par gavage chez des sujets à jeun depuis 8 à 10 heures. Des prises de sang ca-

pillaire à la pipette sont effectuées à jeun, puis 1/2 heure, 1 heure 1/2, 2 heures 1/2, 3 heures 1/4, 4 heures 1/4, 5 heures 1/4 après administration de protéines. Les auteurs font porter leurs recherches sur 4 nourrissons normaux, 21 nourrissons malades indemnes d'affection pancréatique et 7 nourrissons ou enfants atteints de fibrose kystique du pancréas. Après ingestion d'hydrolysat acide de caséine, l'élévation du taux d'azote aminé dans le sang fut beaucoup plus grande qu'avec la caséine ou la gélatine et ceci chez tous les sujets et même chez ceux atteints de trouble de la fonction pancréatique.

Ces expériences illustrent la facilité avec laquelle la caséine hydrolysée est assimilée, même lorsque les fonctions digestives d'un organisme sont atteintes, ceci par exemple s'applique au cas de l'athrepsie.

Enfin, concluons les indications des hydrolysats de protéines chez l'hypothrepsique, en citant la très intéressante observation récemment rapportée par Helfrick et Abelson. Elle concerne un nourrisson de 5 mois atteint de troubles de nutrition consécutifs à une maladie de Hirschprung, chez lequel les besoins digestifs furent assurés par une alimentation complèe et équilibrée par voie parentérale. Dans ce cas, il fut même donné de la graisses émulsionnée. La préparation employée contenait 50 % de glucose, une solution à 10 % d'amino-acides et une émulsion de graisses à 10 %. La préparation avait été passée à travers un homogénéisateur et soumis à des vibrations d'ultrasons; de cette façon les corpuscules gras ne dépassaient pas un diamètre de 1 à 2 μ et leur dispersion était suffisante.

La dose administrée journellement par voie intraveineuse fut de 150 cc. de glucose à 50 %; 150 cc. d'amino-acides à 10 %; 180 % de l'émulsion de graisses à 10 % et 120 % de sérum physiologique. Les 600 cc. de liquides injectés par jour couvraient les besoins de l'enfant pesant 4 kg. 150

de la manière suivante : 300 calories sous forme d'hydrates de carbone, 60 calories sous forme de proteine et 160 calories sous forme de graisses. L'alimentation parentérale fut continuée pendant 5 jours consécutifs sans incidents, puis l'enfant fut soumis à une réalimentation progressive par voie buccale. Il sortit de l'hôpital après 17 semaines ayant gagné 2.860 grammes.

OBSERVATIONS

En France, les travaux cliniques sur les acides aminés en pédiatrie ne semblent pas encore avoir été entrepris et nous avons voulu par quelques essais nous faire une opinion sur la valeur de cette thérapeutique.

Les Anglo-Américains et les Suédois sont les seuls à avoir publié leurs recherches, et il faut le dire, à avoir mis au point des produits commercialisés d'une réelle valeur.

Produits utilisés.

Il n'existe pas encore en France de solution que l'on puisse utiliser en injection sous-cutanée ou intraveineuse.

Nous avons dû nous adresser à des produits étrangers : Amigen (Amérique), Casydrol (Angleterre), et surtout Aminosol (Suède).

Pour la voie buccale, Aminosol, Pronutrin. Un hydrolysat français présenté sous forme de granulé par une grande maison de produits pharmaceutiques n'a pu être utilisé chez nos nourrissons à cause de la difficulté d'administration.

Tous ces produits sont des hydrolysats enzymatiques dont la composition chimique est à peu près équivalente. Leur posologie est également du même ordre.

Voies d'introduction.

Nous avons surtout utilisé la voie buccale. Nous donnons les acides aminés dissous dans de l'eau bouillie sucrée ou additionnée de dextrimaltose à une dose double des Acides Aminés. Ceci pour éviter la réaction dynamique spécifique des protides. La posologie a été d'environ 2 à 3 gr. par kilo de poids. Elle a varié suivant la tolérance des enfants et leur augmentation de poids.

Les instillations intrarectales ne nous ont pas donné de bons résultats : même avec un goutte à goutte très lent l'enfant semble perdre une partie très importante de la solution administrée; au cours d'instillations continues de plusieurs heures, nous avons toujours retrouvé nos nourrissons souillés par la

solution qui avait reflué le long de la sonde. Il nous était donc difficile de savoir exactement combien de liquide était passé et nous n'avons pas retenu ces observations.

La voie parentérale que nous avons utilisée fut surtout la voie sous-cutanée; nous avons, en effet, surtout fait de l'alimentation de supplément et nous n'avons pas eu besoin d'injecter de grosses quantités de solution.

Dans quelques cas nous avons employé la voie intratibiale en perfusion continue; une fois nous avons fait une perfusion intrasinusale. Mais les cas où nous avons utilisé des perfusions étaient des cas désespérés, si nous n'avons pas eu d'amélioration nous avons pu cependant constater que les injections intraveineuses étaient parfaitement tolérées.

Critères d'utilisation thérapeutique.

Pour apprécier la thérapeutique nous avons tenté de nous appuyer sur des données cliniques et également biologiques.

Données biologiques : la Protéinémie; le bilan azoté. Pour étudier ce dernier, fort des chiffres fournis par Shohl, nous avons seulement dosé l'azote urinaire en considérant que ce dernier constituait environ les 90 % de l'excrétion azotée. Nous n'avons pu faire de bilan azoté que chez les garçons, en adaptant une tubulure à la verge au moyen de rubans adhésifs. Nous avons recueilli les urines sous parafine, la plupart du temps, pour éviter l'évoparation des corps ammoniacaux.

La protéinémie a été faite sur du sang recueilli par ponction du sinus et dosée, dans le service du Docteur Servantie.

Données cliniques : l'aspect et le faciès; l'appétit; le gain pondéral; la courbe de poids fut le test le plus précieux pour toutes nos observations et c'est d'après elle que nous avons déduit nos considérations dans la plupart des cas.

Les phénomènes d'hydratation et de deshydratation pouvaient à notre avis être une cause d'erreur et nous gêner pour l'interprétation du vrai gain pondéral. En effet, une perte pondérale peut être le signe d'une simple deshydratation et en dehors de toute intervention thérapeutique, il y succède une reprise de poids plus ou moins éphémère. Aussi nous nous sommes efforcés de ne pas faire coïncider l'administration de nos hydrolysats avec un de ces points d'inflexion de la courbe. De même lorsque nous avons constaté une augmentation de poids par les hydrolysats, nous avons prolongé leur administration pour apprécier si le gain pondéral se maintenait ou non.

Nous nous sommes attachés à la même ligne de conduite pour l'arrêt de l'administration des Amino-acides. Nous n'avons considéré les chutes de poids consécutives à ces arrêts comme vraiment dues à l'interruption de la thérapeutique que si la courbe continuait à s'infléchir nettement et longtemps.

Enfin nous avons essayé dans la mesure du possible de provoquer au moins deux fois de suite des augmentations pondérales pour supprimer les causes d'erreurs dues à l'hydrolabilité.

Nous signalerons pour terminer que nous n'avons jamais constaté l'apparition d'œdème avec l'administration d'hydrolysat, et que cette notion nous incline à penser que la courbe de poids était en général en relation avec une synthèse d'albumine corporelle et non à une rétention hydrique.

Dans la première partie de notre expérimentation, nous avons donné les hydrolysats aux nourrissons par la voie buccale, dans la seconde partie nous avons utilisé la voie parentérale.

Dans tous les cas nous nous sommes efforcés de choisir des enfants non fébriles.

Administration orale d'acides aminés.

I. — *Hypothrepsiques.*

Nous avons recueilli une douzaine d'observations d'hypothrepsiques suralimentés avec des amino-acides. Ces enfants étaient hospitalisés à la crêche de l'Hôpital des Enfants, soit dans le service de M. le Professeur Fontan, soit dans celui de M. le Professeur Aubertin.

OBSERVATION N° 1

B..... Marguerite.

Enfant née avant terme à 8 mois 1/2 à 3 k. 500.

Entrée à l'hôpital, service du Professeur Aubertin, le 1-7-1947, à l'âge d'un mois pour vomissements et perte de poids. L'enfant pèse seulement 2.400 gr. On note un certain degré de deshydratation, Pas de fièvre.

Diète hydrique 24 heures, soupe de carottes 24 heures. Les troubles digestifs cessent.

Reprise au Pélargon, 4 jours après, poids encore stationnaire.

Protidémie : 75	Serine : 50
Globuline : 25	S/G : 2

On donne entre les tétées un complément de 20 gr. d'eau sucrée et 1 gr. d'Aminosol : 1 fois sur 2 vomissements. Perte de poids de 50 gr., on diminue la dose, 6 prises de 0,50 cg. dans 20 cc. d'eau bouillie. Les vomissements s'arrêtent, la courbe de poids se relève. Le 9 juillet, 3 jours après, l'appétit est excellent, le 25 juillet l'enfant a pris 450 gr.

Protidémie : 57,3	Serine 44,8
Globuline : 13,5	S/G : 3
Arrêt de la « supplémentation ». 2 jours après :	
Protidémie : 68,9	Serine : 52,7
Globuline : 16,1	S/G : 3

Ainsi nous avons eu en 17 jours de traitement 22 gr. d'augmentation par jour.

OBSERVATION N° 2

L....., Annie.

Née à terme, 4 kilogrammes à la naissance.

Nourrie au lait de vache depuis sa naissance.

Selles vertes depuis 3 semaines, poids stationnaire. A 4 mois pèse 3.550 gr.

Entre à l'hôpital le 25 juillet 1947, Service du Professeur Fontan. Après diète, soupe de carottes, ferments lactiques, le syndrome s'amende. 10 juillet, poids 3.500 gr. Instillation de solution d'aminosol intrarectale, tout est rejeté. 22 juillet, poids 3 kg. 450. On donne alors 6 prises de 20 cc. de sérum glucosé et 0,50 cg. d'aminosol, en 4 jours gain de 50 gr.

On augmente la dose, 6 prises de 0,75 cg. par jour, mais une intolérance passagère de 3 jours ne fait donner qu'une prise de 0,75 cg. Les troubles s'amendent.

On redonne 6 prises de 0,75 cg. et en 6 jours gain de 300 gr. (du 28 juillet au 2 août).

On arrête les amino-acides, l'enfant prend 6 fois par jour 120 gr. de lait dont 2 bouillies : perte de poids de 100 gr. en

12 jours, malgré un gain éphémère dû à des œdèmes. Sortie de l'hôpital.

On augmente alors la ration, 6 prises par jour de 140 gr. dont 2 bouillies.

2 septembre, poids 4 kg. 600, l'enfant est en très bon état.

Dans ce cas, pour 13 jours de « supplémentation » dont 3 jours à dose minime, gain moyen quotidien 35 gr.

On arrête les Amino-acides, perte de poids de 100 gr. en 12 jours jusqu'au relèvement du régime à un taux supérieur : dès lors 600 gr. en 20 jours (30 gr. par jour).

Donc 4 gr. 50 d'amino-acides ont produit un gain pondéral équivalent à 120 gr. de lait, lesquels apportent environ 4 gr. de protéines.

OBSERVATION N° 3

P....., Marguerite.

Née avant terme à 8 mois. Poids 2 kg. 450.

2 épisodes de gastro-entérite.

Apparition d'une dermite sur la face, le tronc et les fesses.

17 juin, hospitalisation dans le service du Professeur Fontan. Elle reste 2 mois hypothrepsique. Son poids passe de 2.600 à 3.000 gr. Elle est transéatée pour son affection dermatologique dans le service du Docteur Leuret, le 24 août.

2 septembre, l'enfant à 4 mois, pèse 3 kg. 250, on lui donne 5 biberons de 130 gr. de lait et 20 gr. d'eau et 1 bouillie. En supplément, 4 gr. d'aminosol dissous dans un biberon de 120 gr. d'eau bouillie sucrée, sont administrés par petites fractions entre les tétées.

L'enfant finit avec difficulté la ration d'hydrolysat.

6 septembre, vomissement, néanmoins la courbe de poids commence à se relever, l'appétit s'améliore; 13 septembre, gain pondéral de 250 gr; poids de l'enfant 3 kg. 520.

On arrête la « supplémentation » et on porte la ration à 160 gr. de lait dont 2 bouillies, le poids cesse d'augmenter, puis tombe et reste à 3 kg. 500 pendant 17 jours. L'anorexie est fréquente.

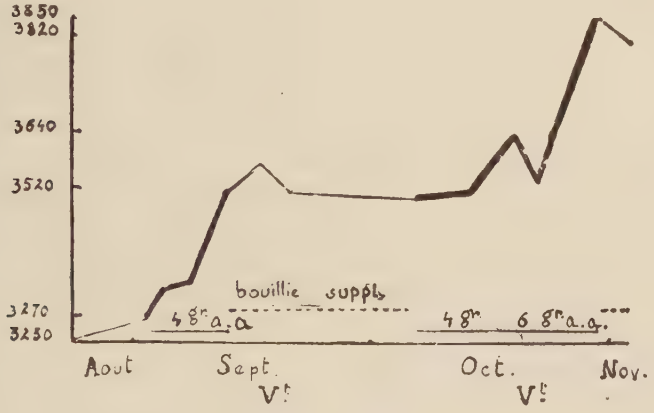
Reprise de l'aminoacidothérapie le 7 octobre, 4 gr. par jour d'amino-acides, le gain s'amorce, mais il est léger.

17 octobre, on donne 6 gr. par jour et on introduit une soupe le légumes, légère inflexion de la courbe qui est due au refus transitoire du repas sans lait.

31 octobre, après 23 jours d'hydrolysat, l'enfant a gagné 350 grammes.

Arrêt d'augmentation pondérale lorsqu'on cesse les amino-acides.

En résumé, lors du premier essai de 12 jours on a eu une moyenne de 20 gr. par jour, lors du deuxième essai de 23 jours, on a eu une moyenne de 15 gr. par jour. Les périodes intermédiaires sans hydrolysat ont été de 6 gr. 5 par jour pendant 1 mois, de —1 gr. pendant 25 jours et de —10 gr. pendant 10 jours. Voir courbe ci-dessous :



OBSERVATION N° 4

D....., Jean. Enfant âgé de 7 mois, entré dans le service du Docteur Leuret, pour erythrodermie desquammative.

2 septembre, poids 4 kg. 800. Il prend 4 biberons de 170 gr. de lait de vache et 2 bouillies.

7 septembre, administration de 5 gr. d'aminosol avec diminution de la ration lactée de 120 gr. Une semaine de ce régime, où une partie du lait a été remplacée par la quantité isodynamique d'hydrolysat, montre que la courbe de poids se maintient presqu'aussi bien qu'avec le régime lacté seul.

14 septembre, remise au régime normal et supplément d'aminosol pendant une semaine. Gain de 350 gr. Ainsi première se-

maine, régime lacté normal, gain moyen 27 gr.; deuxième semaine, régime lacté restreint plus aminosol, gain moyen 20 gr.; troisième semaine, régime lacté normal, plus aminosol. Gain moyen 30 gr. Des mesures biologiques ont été faites :

Première semaine :

Urine 350 cc.

Azote total	4,86 0/00
Azote uréique ..	4,61 0/00
Azote aminé	0,25 0/00
Urée	9,9 0/00

Soit 1 gr. 7 d'azote excrété.

Un autre dosage montre : 500 cc.

Azote total	4,99
Azote uréique	4,99
Azote aminé	0,29
Urée	10 gr.

Soit 2,5 gr. d'azote excrété.

Protidémie : 77 gr. 7 0/00
Serine : 44,8
Globuline : 32,9
S/G : 1,36

Troisième semaine :

430 cc. d'urines

Azote total	7,40
Azote uréique	6,90
Azote aminé	0,50
Urée	14,80

Soit 3 gr. 18 d'azote excrété.

Un autre dosage : 500 cc. d'urines

Azote total	4,71
Azote uréique	4,50
Azote aminé	0,21
Urée	9,7

Soit 2 gr. 35 d'azote excrété.

Protidémie : 77,5
Serine : 44,8
Globuline : 32,9
S/G : 1,56

Un autre dosage à la fin de la « supplémentation » donne.

Protidémie : 77
Serine : 48
Globuline : 29
S/G : 1,65

En résumé l'excrétion azotée montre :

Première semaine : moyenne 2 gr. 10 d'azote excrété.

Troisième semaine : moyenne 2 gr. 77, soit 0,67 gr. de plus, alors qu'on n'avait donné que 0,65 gr. d'azote supplémentaire avec l'hydrolysat. La protidémie n'a guère changé.

OBSERVATION N° 5

M. . . . ., Renée. Enfant de 2 mois 1/2, entrée à l'hôpital dans le service de M. le Professeur Fontan, le 26-7-1947, pour vomissements et selles vertes. Enfant sous-alimentée depuis longtemps.

Il présente de l'œdème des membres inférieurs et de la face; sur l'abdomen signe de la peau de chien.

Température 37°4; Poids 3 kg. 050.

L'enfant est mise directement aux hydrolysats, 7 gr. par jour répartis en 6 biberons de 120 gr. Au bout de 3 jours, les selles ne sont pas améliorées et l'enfant vomit parfois la solution.

Protidémie : 51,3
Serine : 41,8
Globuline : 10
S/G : 4

On donne alors de la soupe de carottes plus de l'aminosol pendant 24 heures, les selles ne s'améliorent pas.

Reprise au Pelargon, plus Aminosol 3 gr., les vomissements reprennent, les œdèmes augmentent considérablement, cependant que le poids gagne 500 gr. en 5 jours. Apparition de température. Le poids retombe, les vomissements persistent. Arrêt de l'aminosol.

Le faciés s'altère et l'enfant est emporté mourant 2 jours après avec toxicose terminale.

Dans ce cas, première phase de gastro-entérite non fébrile aucunement influencée par les hydrolysats. Les selles ne se sont améliorées qu'avec la carotte. La protidémie reste basse.

Deuxième phase de rétention hydrique avec infection parentérale qui aboutit en 8 jours à une toxicose terminale.

OBSERVATION N° 6

F....., Eliane. Née à 8 mois. Poids 3 kg. 200

Entre le 28 novembre à l'âge de 2 mois dans le service du Professeur Fontan pour diarrhée verte.

L'enfant est mise à la soupe de carottes jusqu'à la guérison de la diarrhée. Une érythrodermie le fait transéater dans le service du Docteur Leuret.

Depuis l'hospitalisation le poids est stationnaire à 3.050 gr.

Le 6 décembre, en supplément des 6 biberons de 120 gr. de Pelargon, 2 gr. 5 de Pronutrin dans 50 gr. d'eau bouillie sucrée, puis 5 gr. dans 120.

Le 15 décembre le poids passe à 3 kg. 350. L'enfant a pris 33 gr. par jour.

On arrête les hydrolysats, on augmente la ration à 6 biberons de 125 gr. La courbe de poids s'infléchit. L'enfant n'a pris que 14 gr. 5 par jour. Le 6 janvier, son poids est de 3 kg. 650.

On donne alors pendant 7 jours un supplément de 125 gr. de Pronutrin à 5 % (soit 6 gr. 25), gain de 175 gr., soit 25 gr. par jour. Revue 4 mois après, elle n'avait pris que 12 gr. par jour. Une toxicose l'emporta par la suite.

OBSERVATION N° 7

A....., Jean-Pierre. Né à 8 mois 1/2. Poids 2 kg. 160.

Entre le 6-10-1947 dans le service du Professeur Fontan à l'âge de 2 mois pour un syndrome toxique. Poids 2 kg. 750.

C'est une récidive, 2 jours après la sortie du service où il était déjà entré pour une dyspepsie simple, guérie par le régime.

Deshydratation, intolérance digestive.

On injecte 40 cc. de plasma, plus 100 cc. de sérum de Joseph dans le sinus.

Le lendemain, perfusion tibiale de sérum de Joseph. Reprise alimentaire avec carottes, puis babeurre. Mais au 10e jour le poids était tombé à 2 kg. 610 malgré une augmentation passagère due à la perfusion tibiale.

On passe au Pelargon avec un supplément de 2 gr. d'aminosol, d'autre part, on injecte 30 cc. de sang dans le sinus.

En six jours gain de poids de 190 grs mais des vomissements noirs apparaissent deux jours après et au cours d'une deuxième transfusion de 30 cc. de sang maternel, il fait un choc, hypothermie, et meurt le lendemain.

OBSERVATION N° 8

S....., Jacques.

Enfant de 7 mois dont l'hypothrepsie est consécutive à une suite de gastro-entérites depuis sa naissance et d'une coqueluche le mois précédent. Le 30-9-1947, son entrée à l'hôpital dans le service du Professeur Fontan, il pèse 5 kg. 650

Fièvre 38 à 38°5. Les selles sont un peu glaireuses. Vomissements, malgré un régime normal. L'enfant perd 750 grs en quinze jours.

20-10. L'enfant est toujours fébrile, pyodermites fessières et genitale, de la stomatite. On fait de la pénicilline.

On introduit un régime de restriction lactée, et des hydrolysats 8 grs par jour.

La fièvre tombe et on note un gain de poids de 200 grs en huit jours.

En raison de l'incidence de la pénicillothérapie et du changement de régime, on recommence la protéinothérapie 6 jours après, pendant lesquels d'ailleurs le poids était resté stationnaire.

On arrête la pénicilline et on donne 5 gr. de Pronutrin pendant 10 jours : gain de 150 grs. On arrête les amino-acides : perte de poids 150 grs. La température était remontée aux environs de 38°.

En résumé : 1er essai : gain de 22 grs par jour bloquant une importante et longue chute de poids, mais incidence possible du régime et de la pénicilline.

2e essai : 15 grs par jour après 6 jours de poids stationnaire, mais gain pondéral sans doute limité par une poussée fébrile.

OBSERVATION N° 9

U....., Georges.

Hypothrepsique de 8 mois qui entre le 25 novembre 1947 pour vomissements et perte de poids dans le service du Professeur Fontan. Diète hydrique, puis reprise à la soupe de carottes, puis bouillies maltées et Pelargon, mais au 14e jour le poids est toujours stationnaire à 4 kg. 950, pas de température, pas de troubles digestifs, oreilles normales, faciés d'hypothrepsique. On donne 150 gr. de solution de Pronutrin à 5 % pendant 4 jours, puis à 7 % pendant 10 jours.

L'augmentation se déclenche alors et en 14 jours de protéinothérapie, gain de 500 gr., soit 35 gr. par jour.

OBSERVATIONS N°s 10 et 11

B....., Claudine et Françoise.

Il s'agit de 2 jumelles de 2 mois venant de la Maison Maternelle de Cholet et envoyées à l'hôpital dans le service du Professeur Aubertin, pour hypothrepsie.

Françoise fait un syndrome toxique le 21 novembre, on lui ordonne une diéte hydrique, Subtosan dans le sinus et perfusion intra-tibiale de sérum physiologique. Soupe de carottes.

Par 3 fois à 3 jours d'intervalle on injecte 30 cc. de Subtosan dans le sinus.

Le poids tombe cependant de 2 kg. 450 à 2 kg. 300.

On découvre un abcès à la cuisse droite, incision. Pénicilline la fièvre amorcée tombe alors.

On donne 120 cc. de solution de Pronutrin à 5 % le 5-12-47.

Le 7 décembre, bien que la température soit tombée, paracentése bilatérale, issue de sang.

L'augmentation de poids n'apparaît que le 11 décembre et le 28 l'enfant pèse 2 kg. 800.

Arrêt des hydrolysats, le gain pondéral persiste par la suite, il est vrai que l'on introduit 3 bouillies dans le régime.

Ainsi 5 jours après une reprise alimentaire, protéinothérapie de 23 jours avec gain pondéral de 22 gr. par jour, mais à signaler une paracentése bilatérale 2 jours avant le gain de poids.

Claudine au contraire pesait 2 kg. 100 en novembre et augmentait d'une façon satisfaisante (25 gr. par jour) jusqu'au 26 janvier.

Mais elle ne prend plus que 100 gr. en 15 jours.

On donne pendant une semaine, 120 gr. de solution de Pronutrin à 5 % : gain de 150 gr.

Elle sort de l'hôpital pesant 3 kg. 025.

OBSERVATION N° 12

F....., Patrick (Service du Professeur Aubertin).

Jumeau de 1 mois, pesant 2 kg. 600 nourri à l'allaitement mixte 1/3 de lait de mère, 2/3 de lait concentré sucré. Traitement au sulfarsénol première série.

Nous avons voulu comparer sa courbe de poids avec celle de son frère qui ne recevait pas d'amino-acides dans son régime. 90 gr. de solution de Pronutrin à 5 %.

6 février 1948, au bout de 6 jours si l'appétit est augmenté

pour le lait, par contre les hydrolysats ne sont guère absorbés ou même regurgités.

Le poids reste pratiquement le même, 50 gr. en 10 jours.

Il n'y a plus de lait de mère, perte de poids de 75 gr. en 8 jours.

Arrêt des hydrolysats.

On change de lait, sans succès et l'enfant meurt dans l'hypothrepsie 12 jours après.

OBSERVATION N° 13

B....., Dominique.

Enfant de 3 mois, traitée au sulfarsénol qui entre dans le service du Professeur Aubertin.

Le poids reste stationnaire ou même faiblit depuis 17 jours.

Anorexie pour laquelle on varie le régime : lait de vache, bouillies maltées, lait concentré sucré, ont été successivement essayés.

Le 8 février on prescrit un biberon de 120 gr. de solution de Pronutrin à 5 % à prendre dans la nuit. Il y a refus ou même regurgitation d'une partie de la solution.

Au bout de 9 jours on ne note aucune augmentation de poids.

L'enfant sort de l'hôpital mais doit y revenir quelques jours plus tard y trainer son hypothrepsie et fait même une broncho-pneumonie.

II. — *Prématurés.*

Nous avons voulu compléter ces observations par l'administration orale d'acides aminés aux prématurés.

Pendant l'été 1947, nous avons demandé dans les maternités de faire l'essai des hydrolysats chez les débiles.

Nous avons recueilli quatre observations dans le service de M. le Professeur Rivière.

OBSERVATION N° 1

B..... Prématurée née à 7 mois, 1 kg. 880. Nourrie au sein. Sept tétées par 24 heures, a perdu 150 grs au 3e jour.

Sérum de Quinton le 5e et 8e jour. Gain éphémère de 50 gr.

Au 11e jour poids 1 kg. 750.

On donne 4 tétées au sein et 3 tétées de 20 gr. de solution d'Aminosol : 4 gr. par jour.

Le poids augmente immédiatement et régulièrement, l'enfant prend 1.080 grs en 16 jours, soit 130 grs. en six jours, ou 21 gr. par jour.

Arrêt de l'Aminosol, le gain se poursuit mais plus faible. En 5 jours 50 grs. soit 10 grs par jour.

OBSERVATION N° 2

D....., Annette.

Prématurée de huit mois pesant 1 kg. 700. On doit donner à l'enfant le lait de sa mère dans un biberon.

Dès le 11e jour, on complète avec du Pélargon, mais jusqu'au 19e jour le poids reste stationné à 1 kg. 670.

La mère n'a plus de lait.

On fait une transfusion de sang maternel sans effet et tous les jours 60 cc. de sérum de Quinton.

On donne une tétée sur deux d'Aminosol, 4 gr. par jour. Gain de 100 grs en six jours soit 16 grs, 5 par jour.

Arrêt de l'hydrolysat.

En raison de l'anorexie au Pélargon changement de lait. Le Nestlé est incontestablement mieux pris et le gain pondéral sera par la suite de 32 grs par jour.

L'administration des acides aminées a coincidé avec le départ de la courbe de poids.

OBSERVATION N° 3

Ch....., Nicole.

Prématurée de 7 mois. Poids 1 kg. 750, nourrie au sein. Sérum de Quinton 20 cc.

Une injection accidentelle de sérum hypertonique provoque une escarre.

9e jour : poids 1 kg. 610. On donne 4 grs d'Aminosol, le gain de poids ne se fait que 4 jours après. Mais au 22e jour l'enfant pèse 1 kg. 870, soit 260 grs en 13 jours, soit 20 grs par jour.

Sort de l'hôpital au 37e jour pesant 2 kg. 080, soit une augmentation de 14 grs par jour sans hydrolysat.

OBSERVATION N° 4

M....., Bernard.

Prématuré de 7 mois. Poids 2 kg. 090, nourri au sein.

Jusqu'au 12e jour le poids stagne au-dessous du poids de naissance à 1 kg. 960, malgré deux transfusions de sang et des frictions mercurielles.

Plusieurs périodes d'amino-acides vont être réalisées : On donne 4 grs de solution d'aminosol entre les tétées. Puis en raison du peu d'appétit deux jours après on alterne sein et amino-acide : Gain 130 grs. en 5 jours, soit 26 grs par jour.

On arrête les hydrolysats 5 jours. L'enfant nourri uniquement au sein prend 12 grs par jour.

Reprise des amino-acides pendant deux jours. Gain 100 grs.

Devant cette augmentation arrêt du « supplément » trois jours. Le poids reste stationnaire.

On reprend deux jours les amino-acides, gains de poids 90 grs. L'enfant sort de l'Hôpital.

Les gains moyens en période d'amino-acides sont donc 26, 50, 45 contre 12 et 0.

OBSERVATION N° 5

D....., Anne-Marie.

A l'hôpital de Canolle, dans le service de M. le Professeur Mahon, nous avons pu suivre une prématurée de 6 mois 1/4, née d'une mère ayant passé une grande partie de sa grossesse en prison. Poids de naissance : 1 kg. 120 grs (23 juillet).

L'enfant prend 5 tétées de lait de femme et trois de solution d'Aminosol : 2 grs par jour.

Elle est placée en couveuse.

1er août : plus le lait de femme. Le poids n'a gagné que 50 grs.

On alterne alors Pelargon et acides-aminés.

On fait du sérum de Quinton tous les jours.

10 août : Poids 1 kg. 250.

Quelques selles vertes apparaissent. Le poids faiblit.

On fait 3 grs 5 d'hydrolysat.

On fait deux transfusions de sang de 5 cc.

La courbe se relève légèrement et atteint 1 kg. 300.

21 août : Brusquement se déclenche en 24 heures des troubles digestifs et un syndrome toxique emporte l'enfant.

A signaler qu'un nourrison, trois jours avant venait d'être placé dans un berceau voisin et y était décédé de syndrome toxique.

OBSERVATION N° 6

E....., Pierre.

Débile né à terme au poids de 1 kg. 550. Entre en couveuse dans le service de M. le Professeur Fontan, le jour de sa naissance le 28 octobre 1947.

Nourri avec trois tétées de lait de mère, trois tétées de lait sec.

Traitement au Sulfarsénol.

L'enfant à les extrémités cyanosées et froides.

Il n'y a guère de perte de poids.

15e jour : la mère l'allaite toujours.

24e jour : 4 à 5 tétées au sein qui seront bientôt complétées avec du lait sec, plus 3 compléments de 50 gr. de solution de Pronutrin à 5 %. Le poids est de 1 kg. 600.

Au 42e jour, date de la sortie, le poids était de 1 kg. 750, soit 150 gr. en 18 jours : 8 gr. 5 par jour. 9 jours après la sortie, ce bébé était emporté par une rhino-pharyngite, le poids avait cependant encore progressé à raison de 10 gr. par jour.

Nous avons pu expérimenter les hydrolysats dans le service du Docteur Boursier, à la Maternité de Pellegrin, dans les cas suivants :

OBSERVATION N° 7

C....., Claude.

Prématuré né à 7 mois et pesant 2 kg. 150. On le nourrit au Pelargon plus 2 grs d'aminosol en 3 prises alternées.

Mise en couveuse. Perte de poids de 250 grs.

Au 5e jour, 10 cc. de sang maternel dans le sinus, le poids remonte et atteint presque le poids de naissance. Au 15e jour, l'enfant sort de la maternité.

Puis l'enfant présentant de l'anorexie et vomissant le Pelargon, il est admis à l'hôpital dans le service du Professeur Fontan, avec un poids de 2 kg.

Diète, lait de femme pendant 5 jours.

Le 7 octobre, épisode thermique et vomissements. Chute de poids (1 kg. 750) que l'on essaie de freiner par du babeurre, des transfusions de sang et du sérum de Quinton.

Le 15 octobre, mise au Pelargon additionné d'aminosol 2 grs. Les biberons sont vomis.

Le 17 octobre, on donne de l'aminosol la nuit, 2 grs dans 80 cc. d'eau sucrée. Bonne tolérance. Première mais éphémère

augmentation de poids de 120 grs en 6 jours; une chute de poids s'amorce de nouveau et sera précipitée par une baisse accidentelle de la température de la couveuse.

Décès le 19 octobre, l'enfant pesant 1 kg. 600.

OBSERVATION N° 8

G....., Armande. , ,

Prématurée née à 7 mois 1/2, pesant 2 kg. 140.

Le poids faiblit puis reste stationnaire à 2 kgs, jusqu'au 14e jour, malgré 2 transfusions de sang, du sulfarsénol et du sérum de Quinton.

On donne alors 4 grs d'aminosol alternés avec le sein. L'augmentation de poids lente à se déclencher (6 jours) progresse ensuite rapidement de 400 grs en 8 jours, soit 400 grs en 14 jours d'hydrolysat, c'est-à-dire 34 grs par jour; les transfusions et le sulfarsénol furent continués.

OBSERVATION N° 9

E....., Annie et Josette.

Deux jumelles bivitellines nées à 7 mois.

Annie pèse 1 kg. 700 à la naissance.

4 biberons de lait sec et 3 d'aminosol; 1 gr. 50 d'hydrolysat seulement en raison du peu d'appétit. Le poids sans baisse ni gain stationne à 1 kg. 700 jusqu'au 8e jour.

On fait du sérum de Quinton 40 cc. le poids progresse. On arrête au 11e jour l'hydrolysat en raison de l'anorexie, gain de 65 grs. (5 grs par jour).

Au 23e jour, le poids est de 1 kg. 900 : 135 grs en 13 jours, soit 11 grs par jour sans hydrolysat.

Josette pèse 1 kg. 510, prend 4 fois le sein et 5 tétées d'aminosol (1 gr. 50).

Le poids progresse de 50 gr. en 8 jours.

On fait du sérum de Quinton 40 cc., gain de poids de 60 grs. en 3 jours.

Arrêt de l'hydrolysat.

Au 11e jour, gain de poids de 100 gr, soit 9 grs par jour.
du 11e au 23e jour, gain de poids de 90 grs, soit 8 gr. 5 par jour.

De la comparaison de ces 2 cas, il ressort que l'enfant nourrie au sein a mieux progressé que sa jumelle nourrie au lait sec.

Si grâce aux hydrolysats, il n'y a pas eu de chute de poids dans les deux cas, par contre le début du gain pondéral semble coïncider avec le sérum de Quinton. Ces deux prématurées n'ont pu recevoir des doses suffisantes d'acides aminés.

OBSERVATION N° 11

D....., Marie-Claude.

Prématurée né à 7 mois, pesant 1 kg. 630.

Nourrie au lait sec plus 1 gr. 50 d'aminosol.

L'enfant perd du poids et la courbe n'a aucune tendance à remonter. Malgré 2 transfusions de sang et du sérum de Quinton, l'enfant se deshydrate et meurt au 17e jour ayant perdu 430 grs.

II. — Administration parentérale d'Amino-acides.

Malgré l'affirmation des auteurs Anglo-Saxons ou Suédois, de l'innocuité des injections parentérales d'hydrolysat ce n'est pas sans une certaine appréhension que nous avons tenté nos premières injections.

Aussi les 4 observations qui vont suivre, tendent plus à apprécier la tolérance des produits que leur valeur thérapeutique; 3 cas étaient absolument désespérés, un cas une erreur de diagnostic où le traitement n'était pas médical, mais chirurgical.

Une fois que nous avions acquis la certitude que nos produits étaient bien tolérés, nous nous étions proposé d'alimenter les nourrissons plusieurs jours par voie intraveineuse, malheureusement nous n'avons pas eu l'occasion de faire ces injections intraveineuses et nous nous sommes contentés d'une alimentation partielle par voie sous-cutanée.

1° *Injections intratibiales.*

OBSERVATION N° 1

G....., Raymonde, né à 8 mois, pesant 2 kg. 750.

Entre le 20 juillet, dans le service du Professeur Aubertin, à l'âge d'un mois pour diarrhée au lait concentré sucré.

Plusieurs diètes se succèdent, le bébé s'intoxique gravement et perd 305 grs. Brusque hyperthermie à 38°2. On fait deux perfusions intratibiales de 200 cc. d'aminosol à 3,3 % à

24 heures d'intervalle. La température tombera dès le lendemain. Gain éphémère de 50 grs. mais dès la réalimentation, récidive des troubles digestifs.

Deux autres perfusions tibiales d'amino-acides n'enraient pas le marasme : chute de poids de 250 grs en 6 jours. Une 3e perfusion ne passe plus dans le tibia, on la fait dans le sinus, une partie ne s'écoule pas, l'aiguille n'étant plus dans la veine : forte réaction thermique consécutive à 40°.

Décès 5 jours après dans un état de déssication et de momification impressionnantes.

OBSERVATION N° 2

F....., Michel.

Hospitalisé à l'âge de 1 mois pour athrepsie dans le service de M. le Professeur Fontan. La mère n'avait que 20 à 25 grs de lait à chaque tétée et de plus avait laissé le bébe 8 jours à la tisane de fenouil (!). La réalimentation est impossible : vomissements, diarrhée.

Perfusion de 200 cc. d'aminosol-glucose;
150 cc. de sérum glucosée.
75 cc. de sérum salé
75 cc. de sérum bicarbonaté.

Le décès 24 heures après n'est pas empêché.
Les urines de 24 heures avaient été recueillies.
Durant la perfusion : 190 cc.

Urée	10,5	0/00
N. Aminé	0,53	0/00
N. Total	5,23	0/00

Puis 90 cc.

Urée	14 »	0/00
N. Aminé	1,10	0/00
N. Total	7,60	0/00

Donc très grosse élimination d'azote aminé. Le bilan azoté n'est pas obtenu. 1 gr. 80 d'azote sont excrétés par les urines seules, contre 0,86 cg. administrés par la perfusion.

OBSERVATION N° 3

L....., Patrick.

Agé de 1 mois, entre dans le service du Professeur Fontan, le 18 décembre 1947, pour vomissements très importants depuis 4 jours.

Le faciès est déjà grippé, déshydratation moyenne.

Poids 3 kg. 250.

Après 24 heures de diéte hydrique, perfusion tibiale de 200 cc. de sérum salé et 200 cc. d'Aminosol glucose, en 3 heures. On recueille les urines de la 1re à la 16e heures 210 cc.

Urée	2,50 0/00
Azote uréique	1,16 0/00
Azote aminé	0,36 0/00
Azote total	1,52 0/00

De la 16e à la 24e heure, 42 cc.

Urée	7,50 0/00
Azote uréique	3,50 0/00
Azote aminé	1,32 0/00
	(chiffre très élevé)
Aote total	4,82 0/00

Il y a eu donc une excrétion urinaire d'azote en 24 heures, de 0 cg. 50, pour un apport total de 0,86 cg.

Une 2e perfusion identique fut faite le lendemain. Les vomissements persistent, ils dureront encore 20 jours malgré repas épais, gardenal, sulfarsénol.

Le diagnostic de sténose de pylore, non retenu au début est enfin confirmé par un deuxième examen radiographique. L'enfant doit succomber peu après une intervention trop tardivement proposée.

La perfusion d'hydrolysat a montré que l'équilibre azoté fut facilement obtenu; par contre on ne pouvait en attendre une action thérapeutique durable en raison de l'erreur de diagnostic : sténose du pylore et non pas intolérance lactée.

OBSERVATION N° 4

M....., Josiane.

Entre à l'âge de 1 mois dans le service de M. le Professeur Aubertin pour gastro-entérite au lait Nestlé.

Poids de naissance : 2 kgs 800.

Diète, perfusion, sérum sous-cutané. Un volumeux abcès se collecte à la face externe de la cuisse. Perte de 400 grs en 15 jours. L'enfant est athrepsique au dernier degré.

On fait 3 perfusions successives d'amino-acides intratibiales de 100 à 200 cc.

Avant Protidémie : 70
Serine : 43
Globuline : 22
S/G : 1,59
Après Protidémie : 66
Globuline : 19
Serine : 47
S/G : 2,5

Gain de poids de 250 grs en 15 jours, mais sclérème. On donne des Acides aminés par la bouche mais bientôt perte de poids, l'enfant se deshydrate.

Trois autres perfusions tibiales ne s'accompagnent que d'un état d'extrême de dessication. Décès.

Nous avons tenu à citer ces 4 observations pour montrer que les perfusions intratibiales ne s'accompagnaient pas d'accidents, ni de chocs, ni même de réactions fébriles immédiates.

Nous ne pouvions avoir la prétention d'améliorer de tels athrepsiques ou cette sténose du pylore en l'absence d'intervention.

2° *Injections sous-cutanées.*

Les observations qui suivent, concernent des hypothrepsiques traités suivant la méthode d'Hartmann par injections sous-cutanées à titres de supplément alimentaire.

OBSERVATION N° 1

M....., Marguerite.

Débile de 2 kgs 350 à 2 mois, entrée pour gastro-entérite au lait de vache dans le service de M. le Professeur Aubertin.

Pendant la diéte hydrique et la reprise au babeurre on fait pendant 4 jours 55 cc. d'aminosol-glucose sous la peau, on ne peut continuer en raison de la mauvaise résorption. Perte de poids de 150 grs. Hypothermie. Malgré des transfusions de sang le poids ira en s'abaissant, anorexie et troubles respiratoires. Décès 15 jours après.

OBSERVATION N° 2

B....., Viviane. Prématurée née à 7 mois.

A 1 mois pèse 1 kg. 600, nourrie au lait maternel, puis au lait sec, en 11 jours prend 150 grs.

On fait 50 cc. d'Aminosol-glucose sous la peau, très bonne résorption, en 9 jours prend 100 grs.

Après l'arrêt du sérum aminé, le poids stagne puis faiblit, un accès de cyanose emporte le débile 12 jours après, pesant 1 kg. 600.

OBSERVATION N° 3

E....., Marie.

Prématurée de 8 mois pesant 2 kg. à la naissance. Hospitalisée dans le service de M. le Professeur Fontan à l'âge de 15 jours, pour troubles respiratoires. Hypothermie à 35°, respiration soufflante à droite, l'état s'améliore, l'enfant quitte lhôpital mais est de nouveau hospitalisée le lendemain pour troubles digestifs et perte de poids.

A 1 mois l'enfant pèse 2 kgs 050. Deshydratation. Sérum physiologique sous-cutané puis Aminosol-glucose 50 cc. pendant 7 jours. L'hypothermie s'accentue, le poids tombe à 1 kg. 850.

L'enfant se dessèche et se momifie malgré une réhydratation par 40 cc. de Subtosan plus 30 cc. de sérum salé. Décès le lendemain.

L'autopsie montre des lésions de bronchopneumonie latente.

OBSERVATION N° 4

S....., Christian.

Hypothrepsique de 9 mois, pesant 4 kgs 650 qui entre dans le service de M. le Professeur Aubertin, le 29 octobre pour troubles diarrhéiques.

Pendant 2 mois ce ne sera qu'une suite de périodes de troubles digestifs, vomissements et selles glaireuses. L'enfant ira de diète en diète, de bouillies maltées en Végélact.

Le 28 décembre, le poids est de 4 kgs 500, le faciès livide, la température à 38° en rapport avec des pyodermites qui ont plus ou moins décollé le cuir chevelu. Le régime est alors de 4 biberons de Pelargon et de 2 bouillies maltées.

On fait 50 cc. de sérum de Ringer sous-cutané : en 4 jours gain de 150 grs qui se maintient 4 jours mais vomissements et brusque chute de poids au point de départ malgré la persistance des injections de Ringer.

Un examen de sang montre une hydrémie importante avec surcharge chlorée relative des globules :

Chlore plasmatique 3.68 pour un volume plasmatique de 72 %.

Chlore globulaire 2,08 pour un volume globulaire réduit à 28 % seulement.

Le poids est de 4 kgs 450.

On fait pendant 14 jours 50 à 80 cc. d'Aminosol-glucose sous-cutané, le poids augmente jusqu'à 4 kg. 850, soit 28 gr. 5 par jour.

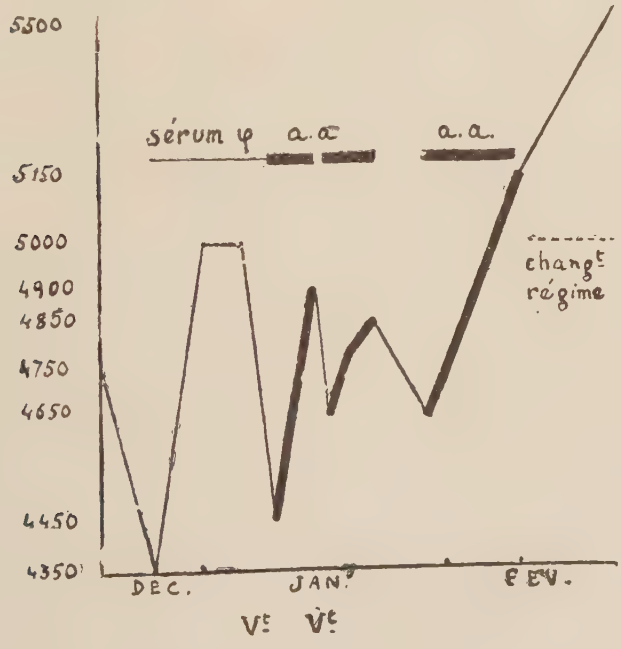
L'hydrémie est normale : volume plasmatique 61 %; volume globulaire 39 %. La chlorémie est de 3,64 pour le plasma et de 2,24 pour les globules. Donc charge en chlore des hématies inférieure à celle qui avait succédé au sérum de Ringer, (2.08 pour un volume globulaire de 28 %).

La réserve alcaline est de 40 volumes.

La ponction veineuse (10 cc.) a fatigué le bébé; en l'absence d'injections sous-cutanées, le poids faiblit de 180 gr. en 6 jours.

On refait 10 injections de 50 cc., le poids repart à 5 kg. 150, soit 480 grs en 10 jours.

On modifie le régime, on donne du lait de vache, le gain de poids se maintiendra par la suite : 650 grs. en 1 mois.



OBSERVATION N° 5

V....., Pierrette.

Hypothrepsique entrée dans le service de M. le Professeur Fontan à l'âge de 6 mois, pesant 3 kg. 200, le poids de naissance étant de 3 kg. 400. L'enfant est mise au traitement antisiphylitique. On découvre à la radio une opacité triangulaire à base axillaire droite. Pas de fièvre. Régression en 2 mois. Cuti négative.

Le poids stagne et tombe même après 4 injections de 50 cc. de sérum salé à 3 kgs 100.

On fait alors 17 injections d'Aminosol-glucose, ce qui relève le poids de 180 grs.

Après l'arrêt de l'hydrolysat, le régime est modifié par l'introduction de purée, pâtes; le poids progressera enfin d'une façon plus satisfaisante : 100 grs par semaine.

CHAPITRE VII

COMMENTAIRES

Telles sont les 33 observations que nous avons pu réunir. Nous avons expliqué pourquoi nous en éliminions 4 : nos premières tentatives d'injection intraveineuses.

Des 29 observations qui nous restent, nous allons essayer de tirer une conclusion de l'action thérapeutique des hydrolysats. Nous nous appuierons sur les 3 tests propres à l'étude de toute protéinothérapie; la courbe de poids; la protéinémie et le bilan azoté.

Etude de la courbe de poids.

1° Alimentation buccale : les Hypothrepsiques.

(VOIR TABLEAU CI-CONTRE)

Nous remarquons :

Bons cas : 9. — L'action des hydrolysats est indubitable; on peut faire cependant à propos des ces cas quelques remarques:

Le cas 4 montre que les hydrolysats ont une incontestable valeur nutritive. 1^er^ *essai* : on a pu remplacer une quantité de lait par son équivalent calorique en hydrolysat et le gain pondéral a été à peu près aussi important. 2^e^ *essai* : L'administration des hydrolysats en supplément de la ration s'accompagne d'un gain de poids supérieur. De même pour les cas 2 et 3, aux 2 essais; le cas 8 au 2^e^ essai. Il faut donc augmenter la ration de l'enfant lorsqu'on abandonne l'hydrolysat si l'on veut un gain de poids équivalent.

TABLEAU I

Avant				Période AMINO ACIDES			Après		
Obs.	Durée jours	Gain moy.	Remarque	Durée jours	Gain moyen	Remarque	Durée jours	Gain moy.	Remarque
1	6	0	Une diète 24 h.	17	**22**				Sorti de l'hôpital
2	28	— 4	Une diète 24 h.	13	**35**		12	— 9	
3	30 25	6,5 — 1		12 23	**20** **15**	1er essai 2e essai	25 4	— 1 — 10	
4	7	27		7 7	**20** **30**	Régime restreint Régime normal			2e essai d'A.-A.
5			Entrée à l'hôpital	12		Hydrique	2		Décès
6	9 21	0 14,5	Diète 24 h. Régime enrichi	9 7	**33** **25**		21	14,5	Régime plus riche
7	11	— 13	Une diète de 3 jours	6	**30**	Vomissements noirs			Décès Transfusion de sang (choc)
8	15 6	— 30 0	Fièvre	8 10	**25** **15**	Régime + riche Pénicilline Fièvre	6 5	0 — 25	
9	14	0	Une diète de 24 h.	14	**35**				Sortie de l'hôpital
10	15	— 10	Une diète	23	**22**	Paracentèse	18	20	
11	15	7		7	**21**				Sortie de l'hôpital
12			Entrée à l'hôpital	18	— **1**	Régurgitation	12	— 6	Décès
13	17	— 14	Anorexie	9	**0**	Régurgitation			Sortie de l'hôpital

Cas discutables.

1° Un mauvais cas : le cas 5.

Il s'agissait d'une gastro-entérite et les hydrolysats n'ont modifié ni les selles ni les vomissements. L'état général ne s'est pas amélioré.

2° 3 *cas indifférents,* cas 7.

Il y avait vraisemblablement une reprise du syndrome toxique. La suralimentation a cédé le pas à l'infection parentérale. La transfusion de sang a précipité les choses : choc.

Cas 12 et cas 13.

Les hydrolysats auraient plutôt fait vomir les enfants. En tout cas, ils ont été toujours mal acceptés. Il fallait les donner loin des repas, la nuit par conséquent. Nous ferons remarquer que le contrôle de cette absorption nocturne nous a toujours été très difficile et que nous trouvions souvent le matin le biberon à peine entamé sans que nous puissions affirmer que le bébé l'avait réellement refusé.

Remarque.

Nous insisterons sur la difficulté qu'il y a d'apprécier en toute objectivité l'action de la suralimentation; dans certains cas, cas 8 et 0, en particulier, où souvent l'amélioration a coïncidé avec l'introduction de plusieurs thérapeutiques. Il est évident que lorsqu'un enfant ne va pas, on ne peut le priver de certains traitements, sous prétexte de rigueur scientifique. C'est la répétition des coïncidences d'augmentation de poids qui peut donner de la valeur à l'expérimentation.

2° Alimentation buccale : les Prématurés.

Nous avons donc eu :

Bons cas : 5. — Les cas 4 rappelle tout à fait les expériences de Magnusson : courbe en marche d'escalier, dont les paliers correspondent à l'arrêt de supplément d'Acides aminés. Par

(VOIR TABLEAU CI-CONTRE)

TABLEAU II

Avant				Période AMINO ACIDES			Après		
Observ.	Durée	Gain moy.	Remarque	Durée	Gain moyen	Remarque	Durée	Gain moy.	Remarque
1 7 mois 1.880	11	— 13	Sein	6	**21**	3 tétées d'a. a.	5	10	
2 8 mois 1.700	19	— 2	Pélargon	6	**16,5**	A. a. en alternance	15	32	Changement de lait, mise au Nestlé
3 7 mois 1.750	9	— 15	Sein	13	**20**		15	14	
4 7 mois 2.090	12 5 3	— 6 12 0	Sein Sein Sein	5 2 2	**26** **50** **45**	A. a. entre les tétées puis en alternance	5 3	12 0	Sortie
5 6 m. 1/4 1.120			Dès la naissance	30	**6**	4 pélargon et 3 a. a.			Décès gastro-entérite
6 Terme 1.550	24	2	Sein	18	**8,5**	Traitement ε 5 sein + lait sec 3 a. a.	9	10	Décès rhino-pharyngite
7 7 mois 2.150	14	— 10	Dès la naissance Lait femme puis babeurre	12 15	**0** **— 16,5**	Pélargon Pélargon + a. a. 5 pél. 1 a. a.	9	— 16	Réhospitalisation Décès
8 7 m. 1/3 2.140	14	— 10	Sein	14	**34**	A. a. alternance			Sortie
9 7 mois 1.700			Dès la naissance	11	**6**	4 lait sec 3 a. a.	12	11	Sortie
10 1.510 Jumelle				11	**9**	4 sein 3 a. a.	1	7,5	Sortie
11 7 mois 1.630			Dès la naissance	17	**— 25**	4 lait sec 3 a. a.			Décès

contre, nous n'avons jamais remarqué des augmentations pondérales excessives à tel point que nous aurions du diminuer les doses d'hydrolysats. Lorsque les doses sont trop importantes, le bébé regurgite ou même vomit sa tétée.

Les enfants étaient nourris au sein dans ces 5 cas là.

Cas discutables : 3.

Les 2 jumelles qui n'ont pu assimiler que de faibles doses (1 gr. 50) en raison de leur anorexie. Celle qui était au sein a mieux répondu à la suppléance que l'autre. Il faut remarquer que chez ces deux enfants, la chute de poids physiologique a été évitée.

Le bébé né à 6 mois 1/2 d'un poids très faible a pu cependant être maintenu en survie 1 mois sans perte de poids avec l'allaitement artificiel, mais il n'a pas résisté à la contagion du bébé voisin. Peut-être en aurait-il été différent s'il avait été nourri au sein.

Mauvais cas : 3

2 à l'allaitement artificiel, 1 hérédo-syphilitique. Dans ces cas les hydrolysats étaient difficilement absorbés et n'ont pas eu d'action.

Ainsi sur 11 cas :

6 étaient au sein : 4 bons résultats, 2 discutables ou mauvais.

5 étaient à l'allaitement artificiel : 1 bon résultat, 4 mauvais ou discutables. —

Nos conclusions sont donc :

1° Que l'allaitement au sein est capital et ceci est en contradiction avec les observations de Gordon.

2° Que l'adjonction d'amino-acides dès la naissance paraît préserver les débiles de la chute physiologique de poids : 3 fois sur 5; contre 5 chutes de poids sur 5 pour les prématurés non suralimentés.

3° Que nos statistiques pour les prématurés sont plus décevantes que pour les hypothrepsiques, ceci à cause, d'une part du péril infectieux qui nous a enlevé 3 enfants, d'autre part, de la difficulté d'alimentation de ces débiles qui doivent être entourés de soins méticuleux et vigilants aussi bien la nuit que le jour. Le gavage en particulier. Enfin, il nous a été souvent

difficile d'incorporer l'hydrolysat au lait, car les tétées étaient régurgitées ou vomies. Il fallait donner les solutions entre les tétées et on était souvent gêné par le volume de liquide à administrer, la capacité d'absorption des prématurés étant toujours limitée. Le manque de moyens matériels ne nous a pas permis d'introduire les solutions par sonde gastrique. Les bébés prenaient ce qu'ils voulaient.

3° Les injections parentérales (sous-cutanées).

TABLEAU III

Avant				Période AMINO ACIDE			Après		
Observ.	Durée	Gain moy.	Remarque	Durée	Gain moyen	Remarque	Durée	Gain moy.	Remarque
1			Entrée	4	— **35**	Diète mauvaise résorption	15		Décès
2		+ 15		9	**12**		12	— 20	Décès
3			Entrée	7	— **30**		3		Décès Br.-Pn.
4	70 6	— 3 — 30		14 10	+**28,5** +**48,5**		6 30	— 30 + 22	Régime + riche
5	30	— 3		17	+ **10**		7	+ 15	Régime + riche

Nous remarquons :

Bons cas : 2

L'un surtout, le cas 4 illustre la différence d'action entre le sérum salé qui donne un gain de poids factice par rétention hydrique et chlorurée et le sérum aminé qui s'accompagne d'une augmentation de poids persistante avec amélioration de la trophicité de l'enfant.

Cas indifférent : 1

Cas 2 ou les injections ne paraissent pas avoir modifié la courbe de poids.

Mauvais cas : 2

Dans un cas, mauvaise résorption, dans l'autre le sérum aminé n'a en rien modifié l'athrepsie dû à l'infection pulmonaire.

On a l'impression que les hydrolysats par voie parentérale font peut être durer plus longtemps la cachexie, mais il transforme l'athrepsique en un véritable squelette parcheminé et momifié. Peut-être est-ce là, un effet, de l'action dynamique spécifique des protides qui fait dessécher les tissus par augmentation des combustions et évaporation ?

La voie sous-cutanée présente donc un intérêt en cas d'impossibilité d'administration buccale des acides aminés : les anorexiques et les vomisseurs. Par contre, il est difficile d'injecter plus de 100 cc. sous la peau d'un bébé, ce qui, ne fait guère plus de 3.3 gr. d'Amino-acides, dose encore assez réduite. Enfin le prématuré ne paraît pas bien résorber les solutions.

Le Syndrome Biologique.

La *protidémie* nous a paru un bien mauvais test d'action des hydrolysats. Aucun de nos dosages n'a montré que la thérapeutique par les acides aminés pouvait augmenter la protidémie, ni la voie buccale :

Hypothrophique 1; Protidémie 75 qui tombe à 68,9.
Hypothrophique 4; Protidémie 77,7 puis 77.

ni la perfusion :

Observation 4; Protidémie 70 qui tombe à 66.

En effet, la concentration du plasma en protéine varie suivant le degré d'hydratation de l'organisme, après la perfusion d'acides aminés on trouve une baisse de protéines par dilution exactement comme Lelong et Joseph l'ont remarqué après les perfusions de solutions salées et glucosées.

Les éliminations azotées nous ont donné des résultats variables. *Par voie buccale* l'absorption d'acides aminés s'est accompagnée d'une élimination supplémentaire d'azote, notamment d'azote aminé (Observation hypothrepsique n° 4).

Comment expliquer dans ces conditions le gain pondéral ? Il faut penser que les acides aminés agissent plus comme facteur de croissance que comme produit énergétique. Ils doivent stimuler les fonctions organiques d'édification cellulaire.

Par voie intra-tibiale l'observation 2, démontre qu'en cas de dégradation tissulaire massive l'équilibre ne peut être établi.

Par contre, dans l'observation 3, la sténose du pylore ou les pertes azotées étaient réduites, le bilan fut facilement obtenu. Il y eut cependant une forte proportion d'azote aminé dans les urines après la perfusion. Sans doute, parce que la perfusion fut un peu trop rapide.

En conclusion :

Lorsque les doses d'hydrolysats sont peu importantes, lorsqu'il s'agit simplement d'une alimentation de complément on ne peut conclure de l'action de l'hydrolysat par l'étude de l'amélioration du bilan azoté : en effet, l'apport azoté sous forme d'amino-acides entre en trop faible proportion dans la ration.

Mais lorsque l'apport d'azote est tout entier à l'actif de l'hydrolysat, l'équilibre peut être obtenu à condition toutefois que le bébé ne fasse pas une dénutrition trop accusée.

En pratique, nous retiendrons donc surtout l'intérêt de la courbe de poids pour apprécier l'action de cette thérapeutique.

Or, bien des phénomènes de tous ordres retentissent sur la croissance d'un bébé : régime, infection, rétention hydrique aussi bien des causes d'erreurs peuvent entacher nos observations.

Cependant, sur 29 enfants, 37 fois nous avons fait des essais hydrolysats; 23 fois nous avons eu un gain démonstratif de poids. Soit dans 62 % de nos essais.

La dose de 2 gr. 5 d'hydrolysat par kilo de poids donnée en solution à 5 ou 10 % nous paraît la meilleure.

Les doses trop fortes s'accompagnent d'intolérance. Il faut donner les acides aminés entre les tétées, loin des biberons, l'incorporation d'hydrolysat aux biberons risquant de faire vomir le tout.

En cas d'intolérance, enfants particulièrement anorexiques, enfants âgés dont le goût est plus développé et qui manifeste de la répugnance, il vaut mieux donner les acides aminés par voie sous-cutanée à la manière du sérum de Quinton : 50 à 100 cc. d'une solution à 3,3 % par jour.

Grâce à cette thérapeutique, bien des enfants ont pu sortir de leur dystrophie et échapper aux régressions viscérales qui les précipitent inévitablement dans l'athrepsie.

Cette réaction eutrophique des Acides aminés a été retenue par Langlois qui depuis 1945, dans son service de Québec, fait la reprise alimentaire chez tous les enfants atteints d'infection parentérale non pas avec des laits modifiés, mais avec des amino-acides. La mortalité de 1943 à 1945 qui était pour les toxicoses de 74,2 % est tombée à 45 %, de 1945 à 1947. Il attribue cette amélioration à cette thérapeutique qui fut systématiquement appliquée durant cette période.

CONCLUSIONS

Les nourrissons hypothrepsiques et prématurés posent un problème d'alimentation difficile à régler. Ils ont besoin d'un régime hypercalorique, mais ils sont bien souvent incapable de l'assimiler à cause de la faiblesse de leurs fonctions digestives.

L'étude des régimes hypercaloriques a fait ressortir l'importance des protéines, en effet :

1° L'élément protidique de la ration joue un rôle capital dans la reconstruction cellulaire et la croissance. On peut remplacer dans l'alimentation une protéine par les Acides aminés qui la composent. Ceux-ci ont alors l'avantage d'être assimilés sans aucun travail digestif.

2° Il y a 10 Acides aminés dits essentiels. Leur taux minimum de présence dans une protéine règle l'assimilation de cette protéine. Le peu de valeur nutritive d'un régime peut venir d'une carence en Amino-acides essentiels. Il y a donc intérêt à faire un apport supplémentaire d'Acides aminés.

3° L'utilisation pratique des Acides aminés est l'emploi d'hydrolysats enzymatiques de la caséine. On les administre par voie buccale ou parentérale.

4° On a démontré que les hypothrepsiques peuvent être maintenus en équilibre azoté avec comme seule source d'azote les hydrolysats et que les prématurés ont un gain pondéral bien plus grand et voient leurs protéines plasmatiques augmenter sous leur influence.

5° Sur 29 enfants prématurés ou hypothrepsiques, nous avons fait 37 essais de complément alimentaire par les hydrolysats tant par voie buccale que sous-cutanée.

Pour apprécier les effets de cette thérapeutique nous nous sommes appuyés sur trois tests : la courbe de poids, le bilan azoté et le taux des protéines plasmatiques. Ces deux derniers n'ont guère été influencés, la petite quantité d'hydrolysat, 2 gr. 5 par kilo, nous paraît en être la cause.

Par contre la courbe de poids a été influencée indiscutablement 23 fois sur 37, c'est-à-dire dans 62 % des cas.

6° Nous pensons que la suralimentation par les hydrolysats de caséine est une thérapeutique qui peut être retenue dans les troubles de nutrition des nourrissons si décevants à traiter et qu'elle est susceptible de donner des résultats intéressants.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
R. DUPÉRIÉ.

Vu bon à imprimer :
Le Président,
A. FONTAN.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 20 Avril 1948.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAND.

BIBLIOGRAPHIE

ABAZA. — Acquisitions médicales récentes dans les pays alliés, 1940-1945.

ALEXANDER, EISER. — Brit. Med. J. 1944, 2, 425.

ALBANÈSE, A.A. et IRBY, V. — (1943 Science 98, 286.

ALTSHULER, S.S., HENSEL, H.M. et SAYHUN, M. — 1940 Amer. J. Med. Sci., 200, 239.

ALTSHULER, S.S., HENSEL, H.M., HECHT, P. et PURSLEY, R. — (1942) Arch.. Int. Med. 70. 749.

ALTSHULER, S.S., SAYHUN, M., SCHNEIDER, H. et SATRIANO, E. — (1943) J. Amer. Med. Ass. 121, 163.

BAUER, C.D. et BERG, C.P. — (1943) J. Nutrition 26, 51.

BEATTIE, L,. HERBERT, P.J., WECHTEL, C, et STEELE, C.W. — (1944) Brit. Med. J. 1.209.

BEATTIE, J, et MARSHALL. — (1944) Lancet, 1, 403.

BLATT. — J. Péd., 1940, 17, 435.

BONFILS, M.S. — Archives des mal. app. digestif., 35, 10-11, 424, oct-nov. 1946.

BRUNSCHWIG, A., CLARK, D.E. et CORBIN, N. — (1942) Ann. Surg. 115, 1091.

BRUNSCHWIG, A., CLARK, D.E. et CORBIN, N. — (1943) Military Surgeon 92, 413.

CAFON. — Practitioner, oct. 46, 256.

CLARK, D.E., et BRUNCHWIG, A. — (1942) Proc. Soc. exper. Biol. N.Y. 49, 329,

CLOWES, G.H.A. — (1942) « Blood Substitudes and Blood Transfusion », Mudd. S. and Thalhimer W. Editors, C. C. Thomas (Springfield, III).

Clowes, G.H.A., Jr. Lund, C.C. et Levenson, S.M. — (1943). Ann. Surg. 118, 761.

Cotui, Wright, A.M., Mulholland, J.H., Barcham, I. et Breed, E.S. — (1944) Ann. Surg. 119, 815,

Cope, O., Nethamson, I.I., Rourke, G.M., et Wilson, H. — (1943) Ann. Surg. 117, 937.

Cox, W.M., Mueller, A.J., et Kemmerer, K.S. — (1942) Fédération Proc. 1, 107.

Dodd, Rapoport. — J. Pediat., déc. 1945.

Elman, R. — (1937). Proc., exper. Biol. N.Y., 36. 867,

Elman, R. — (1939) Proc., Soc. exper. Biol., N.Y. 40, 484.

Elman, R. — (1940) Ann. Surg. 112, 594.

Elman, R. — 1945) J. Amer. Med. Ass. 128, 659.

Elman R. et Weiner, D.C. — (1939) J. Amer. Méd. Ass. 112. 796.

Elman, R, Weiner, D.C. et Bradley, E. — (1942) Ann. Surg., 115, 1160.

Farr, L.E. — (1940) J. Pediatr. 16. 679.

Farr, L.E., Emerson, K. et Futcher, P.H. — (1940) J. Pediatr. 17, 595.

Farr, L.E. et Mac Fayden, D.A. — (1939) Proc. Exper. Biol. N.Y. 42, 444,

Gardner, C.E. et Trent, J.C. — (1942) Surg. Gynecol. Obstetr. 75. 657.

Gunn. — Practitioner, 1945, 1, 348.

Gaunt, W.E. — (1944) Nutr. Abstracts and Rev. 13. 501. and Rev. 13, 301.

Goettsch, E., Lyttle, J.D., Grim, W.M. et Dunbar, P. — (1942). — J. Biol. Chem. 144, 121.

Gordon, Levine, Namarra. — Am. J. of. Dis. of. ch. 73, av. 47,

Hartmann, A.F., Meeker, C.S., Perley, A.M. et Mc Ginnis, H.G. — (1942) J. Pédiatr., 20, 308.

Hartmann, A.F., Lawler, H.J. et Meecker, C.S. — (1944) J. Pédiatr., 24. 371.

Hartmann. — J. Ped., Fév, 45, 26, 193-195,

Hill, L.W. — (1941) J. Amer, Méd. Ass. 116, 2135.

Hopps, H.C. et Campbell, J.A. — (1943) J. Lab. Clin, Méd. 28, 1203.

Landesman, R.L. et Weinstein, V. A. — (1942) Surg. Gynécol. Obstet. 75, 300.

Langlois, — Can. M.A.J. 1947, 57, n° 1, 31-33.

Lelong et Joseph. — Arch. Fr. Ped. iv 4, 1947,328.

Lesné, Richet, B. — Sté Pédiatrie, Paris, 1924, 22, 414.

Lewes. — Brit. Med. Jour. 1944, 2, 575.

Levesque et Bastin E.M.C. — Pédiatrie, 4027 M.

Lidström, F., Aminosyterapi. — Nordisk Medicin 1944, 23. 1690.

Madden, S.C., Carter, S.C., Kattus, A.A., Miller, L.L. et Whipple, G.H. — (1943) J. Exper. Med. 77, 277.

Madden, S.C., Woods, R.R., Shull, F.W. et Whipple, G.H. — (1944) J. Exper. Med. 79, 607.

Madden, S.C., Zeldis, L.J., Hengerer, A.D., Rowe, A.P., Turner A.P. et Whipple, G.H., — (1941) J. Exper. Med. 73, 727.

Madden, S.C., Zeldis, L.J., Hengerer, A.D., Miller, L.L., Rowe, A.P., Turner, A.P. et Whipple, G.H. — « Blood Subtitutes and Blood Transfusion » (1942) Mudd S. et Thalhimer W. - Editors, G. C. Thomas (Springfield III).

Magnusson, Henning, - Acta Paed. Vol. xxxii, 1945, p. 559-625.

Magnusson, J.H. — (1944) Nature, London 154, 91.

Magnusson, Jorpes, Wretlind. — Lancet 1946, Aug. 17-228.

Martin, G.J. et Thompson, M.R. — (1943) Medicine 22, 73.

Porcher, H.G. et Glaser, L. — Progrès en Pédiatrie aux U.S.A. pendant les années 1940-1945. Arch. Fr. Ped. 5 iii. 1946, 457.

Ribadeau-Dumas, Fouet. — Idem 410

Rose, W.C., Haines, W.J. et Johnson, J.E. — (1942) J. Biol. Chem. 144, 683.

Rose, W.C. — (1937) Science 86, 298 et (1938) Physiol. Rev. 18. 109.

Sayhun, M. — (1941) Proc. Soc. Exper. Biol. N.Y. 48-14.

Shohl, A.T. — (1943) J. Clin. Investig 22, 257.

Shohl, A.T. et Blackfan, K.D. et Mac Lachlan, E.J. — (1939) J. Pediatr. 15, 469,

Shohl, May et Schwachman. — J. Ped. 1943, 23, 267.

West, C., Wilson, J.L. et Eyles, R. — Amer. J. of Dis. of Childrend 1946, 72-3-251.

White, A. et Elman, R. — (1942) J. Biol. Chem. 143, 797.

Wredlind, A. — Aminosyterapi Nordisk Medecin, 1945, 27. 1827.

Young. — Arch. Dis. Child. 1941, 16, 243.

IMPRIMERIE CLÈDES & FLIS
8 bis, rue des Frères-Bonie
BORDEAUX
Téléphone 34.00